

# **OPIOIDIEN KÄYTTÖ KOIRAN KIPULÄÄKITYKSESSÄ KIRJALLISUUSKATSAUS**

Eija Malin

Syventävien opintojen tutkielma

Helsingin yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen laitos

Eläinlääketieteellinen farmakologia ja toksikologia

2009

|   |                               |  |  |
|---|-------------------------------|--|--|
| Tiedekunta – Fakultet – Faculty   |                               | Laitos – Institution – Department                |  |
| Eläinlääketieteellinen tiedekunta   |                               | Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen laitos |  |
| Tekijä – Författare – Author  |                               |  |  |
| Eija Malin  |                               |  |  |
| Työn nimi – Arbetets titel – Title  |                               |  |  |
| Opioidien käyttö koiran kipulääkityksessä - kirjallisuuskatsaus   |                               |  |  |
| Oppiaine – Läroämne – Subject   |                               |  |  |
| Eläinlääketieteellinen farmakologia ja toksikologia   |                               |  |  |
| Työn laji – Arbetets art – Level  | Aika – Datum – Month and year | Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages          |  |
| Syventävien opintojen tutkielma   | 17.11.2009                    | 54 s.  |  |
| Tiivistelmä – Referat – Abstract  |                               |  |  |
| <p>Opioidit eli euforisoivat analgeetit ovat aineita, jotka sitoutuvat elimistön opioidireseptoreihin. Tällaisia ovat elimistön itse tuottamat endogeeniset opioidipeptidit sekä eksogeeniset (elimistön ulkopuolelta peräisin olevat) opioidit, joihin tässä katsauksessa tutustutaan. Opioideja on käytetty eläinten kipulääkityksessä jo vuosikymmenten ajan ja ne ovat edelleen peruspilari kohtalaisen tai vakavan kivun hoidossa eläinlääketieteessä. Käytettävien aineiden määrä on kasvanut jatkuvasti, samoin niiden käyttötavat ja –kohteet. Uutta, nimenomaan eläimiä koskevaa tutkimustietoa julkaistaan vähän väliä. Valitettavasti suomenkielistä tietoa opioidien käytöstä eläimillä on ollut tarjolla niukasti. Tämä on selkeä epäkohta, sillä tehokkaan kipulääkityksen tarve eläimillä on jatkuvasti kasvanut. Lisäksi suuri osa opioideista on ihmisille tarkoitettuja valmisteita, jolloin ohjeet niiden käyttöön on etsittävä muualta kuin valmisteyhteenvedosta. Seurauksena voi olla riittämätön tai virheellinen kipulääkkeiden käyttö. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tarjota ajantasaista tietoa koirien kivunlievitykseen käytettävistä opioideista.</p> <p>Eksogeenisten opioidien vaikutus perustuu siihen, että ne matkivat elimistön tuottamia endogeenisiä opioidipeptidejä ja sitoutuvat elimistön opioidireseptoreihin tuottaen näin laajan vaikutusten kirjon, joka ulottuu yskän ja ripulin estosta kivunlievitykseen. Potenteimpia opioideja ovat puhtaat <math>\mu</math>-agonistit, joihin kuuluu muun muassa morfiini. Ne ovat koiralla ensisijainen vaihtoehto kohtalaisen tai vakavan kivun hoidossa. Analgeettisen vaikutuksen lisäksi näillä on runsaasti sivuvaikutuksia, joista osa voi olla toivottuja (esim. sedaatio), osa taas hyvinkin haitallisia (mm. hengityslama). Osittaisagonistit ja agonisti-antagonistit eivät lievitä kipua yhtä tehokkaasti mutta myös niiden sivuvaikutukset ovat vähäisemmät. Antagonisteilla on mahdollista kumota edellä mainittujen opioidien vaikutusta joko kokonaan tai osittain.</p> <p>Tulehduskipulääkkeet ovat eläimillä eniten käytettyjä analgeetteja, mutta joissakin tapauksissa opioidit ovat selkeästi parempi vaihtoehto. Tällaisia tilanteita ovat vakavan, usein akuutin kirurgisen tai traumaperäisen kivun hoidon lisäksi esimerkiksi kaikki verenkierron vajaatoimintaa tai veren hyytymisen häiriöitä aiheuttavat tilat sekä akuutti tai krooninen munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Myös tiineillä ja imettävillä koirilla opioideja pidetään turvallisimpana vaihtoehtona kipulääkitykseksi.</p> <p>Opioidien käyttöä, luovutusta ja määräämistä sekä niistä pidettävää kirjanpitoa on Suomessa säädelty tiukasti lainsäädännöllä. Lähes kaikki tässä katsauksessa käsitellyt opioidit (lukuun ottamatta antagonistteja) luetaan joko huumausaineiksi tai pääasiassa keskushermostoon vaikuttaviksi lääkkeiksi, jolloin niiden väärinkäytön mahdollisuus on otettava huomioon.</p> |                               |  |  |
| Avainsanat – Nyckelord – Keywords   |                               |  |  |
| Koiraa, opioideja, kipulääkitys   |                               |  |  |
| Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited  |                               |  |  |
| Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen laitoksen kirjasto  |                               |  |  |
| Työn valvoja (professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s)   |                               |  |  |
| Marja Raekallio, Juhana Honkavaara  |                               |  |  |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 JOHDANTO .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>2 YLEISTÄ OPIOIDEISTA .....</b>                              | <b>5</b>  |
| 2.1 LUOKITTELU .....  | 5         |
| 2.2 VAIKUTUSMEKANISMI.....                                      | 5         |
| 2.2.1 $\mu$ -reseptorit .....                                   | 7         |
| 2.2.2 $\kappa$ -reseptorit .....                                | 7         |
| 2.2.3 $\delta$ -reseptorit .....                                | 7         |
| 2.3 SIVUVAIKUTUKSET .....                                       | 7         |
| 2.4 KLIININEN KÄYTTÖ .....                                      | 10        |
| <b>3 <math>\mu</math>-TÄYSAGONISTIT .....</b>                   | <b>12</b> |
| 3.1 MORFIINI.....   | 12        |
| 3.2 KODEIINI, HYDROKODONI JA OKSIKODONI .....                   | 15        |
| 3.3 METADONI (LEVOMETADONI JA RASEEMINEN) .....                 | 15        |
| 3.4 OKSIMORFONI.....  | 17        |
| 3.5 HYDROMORFONI.....   | 18        |
| 3.6 FENTANYYLI.....   | 19        |
| 3.6.1 <i>Injektiovalmiste</i> .....                             | 19        |
| 3.6.2 <i>Laastari</i> .....                                     | 20        |
| 3.7 SUFENTANIILI .....  | 21        |
| 3.8 REMIFENTANIILI .....  | 22        |
| <b>4 OSITTAISAGONISTIT JA AGONISTI-ANTAGONISTIT .....</b>       | <b>23</b> |
| 4.1 BUPRENORFIINI.....  | 23        |
| 4.2 BUTORFANOLI .....   | 25        |
| <b>5 SEKAVAIKUTTEISET OPIOIDIT .....</b>                        | <b>26</b> |
| 5.1 TRAMADOLI.....  | 26        |
| <b>6 ANTAGONISTIT .....</b>                                     | <b>29</b> |
| 6.1 NALOKSONI.....  | 29        |
| 6.2 NALTREKSONI .....   | 30        |
| <b>7 OPIOIDIEN VÄLISET INTERAKTIOT .....</b>                    | <b>30</b> |
| <b>8 OPIOIDIEN KÄYTÖSTÄ ERITYISRYHMILLÄ .....</b>               | <b>31</b> |
| 8.1 NEONATAALIT JA PEDIATRISET POTILAAT .....                   | 31        |
| 8.2 GERIATRISET POTILAAT .....                                  | 32        |
| 8.3 SEKTIO .....  | 32        |
| <b>9 LAINSÄÄDÄNTÖ.....</b>                                      | <b>33</b> |
| <b>10 POHDINTA .....</b>  | <b>35</b> |
| <b>LIITE I – OPIOIDIEN RESEPTORIVAIKUTUKSET .....</b>           | <b>50</b> |
| <b>LIITE II – ANNOKSET, ANTOREITIT JA SAATAVUUS .....</b>       | <b>51</b> |
| <b>LIITE III – FENTANYYLILAASTARIN KÄYTTÖ.....</b>              | <b>52</b> |
| <b>LIITE IV – LÄÄKEAINEIDEN LUOKITTELU LAINSÄÄDÄNNÖSSÄ.....</b> | <b>54</b> |

## 1 JOHDANTO

Opioideja on käytetty eläinten kipulääkityksessä jo vuosikymmenten ajan. Käytettävien aineiden määrä on kasvanut jatkuvasti, samoin niiden käyttötavat ja –kohteet. Uutta, nimenomaan eläimiä koskevaa tutkimustietoa julkaistaan vähän väliä. Valitettavasti suomenkielistä tietoa opioidien käytöstä eläimillä on ollut tarjolla niukasti. Tämä on selkeä epäkohta, sillä lemmikkien keski-ikä pidentyminen, sairauksien diagnostiikan kehittyminen ja hoitovaihtoehtojen lisääntyminen ovat lisänneet tehokkaan kipulääkityksen tarvetta, eivätkä eläimillä laajalti käytetyt tulehduskipulääkkeet sovellu läheskään joka tilanteeseen. Asiaa ei helpota se tosiasia, että eläimille rekisteröityjä opioidivalmisteita on tällä hetkellä markkinoilla vain kourallinen; suurin osa opioideista on ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä, joiden valmisteyhteenvedoista on turha etsiä tietoa koiralle sopivasta annoksesta tai käyttöturvallisuudesta. Seurauksena voi olla riittämätön tai virheellinen kipulääkkeiden käyttö.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on osaltaan korjata tätä puutetta ja tarjota ajantasaista tietoa koirien kivunlievitykseen käytetyistä opioideista, niiden käyttötavoista, haitta- ja yhteisvaikutuksista sekä annoksista. Katsauksessa viitataan pääasiassa koirilla tehtyihin tutkimuksiin – jos riittävää koiria koskevaa tutkimustietoa aiheesta ei ole ollut saatavilla, lähteenä on käytetty myös muilla eläinlajeilla tai ihmisillä tehtyjä tutkimuksia, mutta nämä poikkeukset on aina mainittu erikseen. Katsauksessa on otettu huomioon erityisryhmien kuten pediatristen ja geriatrinen potilaiden kivunlievitys, joka voi toisinaan olla varsin haastava tehtävä. Myös aiheeseen liittyvää lainsäädäntöä on sivuttu. Tavoitteena on rohkaista eläinlääkäreitä tarkastelemaan käyttämiään kivunlievitysmetodeja ja tarvittaessa parantamaan niitä.

## 2 YLEISTÄ OPIOIDEISTA

### 2.1 Luokittelu

Opioidit eli euforisoivat analgeetit ovat aineita, jotka sitoutuvat elimistön opioidireseptoreihin. Tällaisia ovat elimistön itse tuottamat endogeeniset opioidipeptidit sekä eksogeeniset opioidit (jäljempänä opioidit), joihin tässä katsauksessa tutustutaan.

Kemiallisesti opioidit ovat sukua ryhmälle yhdisteitä, jotka on eristetty oopiumunikon (*Papaverum somniferum*) mehusta. Puhdistamatonta unikkouutetta kutsutaan oopiumiksi ja se sisältää noin kahtakymmentä farmakologisesti aktiivista yhdistettä. Oopiumunikosta saatavia luonnonalkaloideja (lähinnä morfiini ja kodeiini) sekä näiden puolisynteettisiä johdoksia kutsutaan opiaateiksi.

Opioidit ovat yksi kolmesta kipulääkkeiden pääluokasta (muut kaksi luokkaa ovat tulehduskipulääkkeet ja paikallispuudutteet) ja ne ovat edelleen peruspilari kohtalaisen tai vakavan kivun hoidossa eläinlääketieteessä. (Lamont & Mathews 2007)

### 2.2 Vaikutusmekanismi

Endogeeniset opioidipeptidit ovat pieniä, keskushermoston ja elimistön eri rauhasien (mm. aivolisäkkeen ja lisämunuaisten) tuottamia molekyylejä, jotka toimivat sekä hormoneina että neuromodulaattoreina (Janecka ym. 2004, Lamont & Mathews 2007). Näiden kahden mekanismin kautta ne aikaansaavat laajan fysiologisten vaikutusten kirjon, joka ulottuu kivunlievityksestä yskän ja ripulin estoon (Harrison ym. 1998, Janecka ym. 2004, Lamont & Mathews 2007)

Eksogeenisten opioidien vaikutus perustuu siihen, että ne matkivat elimistön omia endogeenisiä opioidipeptidejä ja sitoutuvat elimistön opioidireseptoreihin. Viimeisten 20 vuoden aikana on löydetty kolme erilaista reseptorityyppiä, jotka merkitään kreikkalaisilla aakkosilla  $\mu$  (myy),  $\delta$  (delta) ja  $\kappa$  (kappa). (Harrison ym. 1998, Kieffer 1999, Janecka ym. 2004, Lamont & Mathews 2007) Alun perin reseptorit jaoteltiin ryhmiin sen mukaan, miten selektiivisiä ne ovat tietynlaisille opioideille – esimerkiksi

$\mu$ -reseptorit suosivat ligandinaan morfiinia – ja myöhemmin alkuperäinen ryhmittely varmistettiin oikeaksi cDNA-kloonauksella (Smith & Lee 2003). Nämä kaikki ns. klassiset reseptorit voidaan jakaa useisiin alatyyppeihin (Harrison ym. 1998, Lamont & Mathews 2007). Klassisten reseptorien lisäksi on hiljattain kuvattu neljäs opioidireseptori, ORL (opioid receptor like) –reseptori, jota kutsutaan myös nimillä nosiseptiinireseptori ja orfaniini-FQ-reseptori. Vaikka kyseinen reseptori muistuttaa rakenteeltaan ja toiminnaltaan klassisia opioidireseptoreita, sen vaikutukset ovat suurelta osin erilaisia – tietyissä tilanteissa se saattaa mm. indusoida hyperalgesiaa. (Moran ym. 2000, Janecka ym. 2004, Lamont & Mathews 2007) On myös löydetty viitteitä uusien, toistaiseksi tuntemattomien opioidireseptorien olemassaolosta (Janecka ym. 2004). Useiden eläinlajien kohdalla on todettu, että kukin reseptorityyppi vaikuttaa jakautuvan elimistössä uniikisti aivojen, selkäytimen ja perifeeristen kudosten kesken (Lewis ym. 1983, Mansour ym. 1986, Smith & Lee 2003, Lamont & Mathews 2007); joillakin keskushermoston alueilla esiintyy kaikkia reseptorityyppejä, toisilla ainoastaan yhtä (Harrison ym. 1998). Opioideja on perinteisesti pidetty nimenomaan keskushermostoon vaikuttavina analgeetteina, mutta hiljattain on löytynyt selviä todisteita siitä, että ne voivat saada aikaan kliinisesti merkittävän analgesian myös aktivoimalla perifeerisiä opioidireseptoreita (Lamont & Mathews 2007).

Opioidireseptorit kuuluvat G-proteiinivälitteisten reseptorien perheeseen (Smith & Lee 2003, Janecka ym. 2004, Lamont & Mathews 2007), jonka jäseniä ovat lisäksi monet muutkin hermosolujen aktiivisuutta säätelevät välittäjäaineet ja neuropeptidit (Lamont & Mathews 2007). Opioidin kiinnittyminen presynaptiseen reseptoriinsa inhiboi G-proteiinin aktivoitumisen kautta adenylyylisyklaasin toimintaa, avaa kaliumkanavia ja estää jännitteen säätelien kalsiumkanavien aukeamista, jolloin välittäjäaineiden vapautuminen estyy solukalvon hyperpolarisoitumisen vuoksi. Postsynaptisten opioidireseptorien aktivoituminen puolestaan vähentää nosiseptioon osallistuvien neuronien vastetta eksitatorisille välittäjäaineille. Opiaatit saavat siis aikaan pääasiassa inhibitorisen vaikutuksen, vaikkakin joidenkin välittäjäainereceptorien toiminta saattaa vilkastua estävien ratojen toiminnan vaimetessa (Kalso 2001, Grant 2006).

### *2.2.1 $\mu$ -reseptorit*

Tärkeimpänä reseptorityyppinä analgesian kannalta pidetään  $\mu$ -reseptoreita, joista on löydetty ainakin kolme eri alatyyppeä:  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  ja  $\mu_3$ , joista  $\mu_1$  ei muista reseptoreista poiketen esiinny lainkaan perifeerisissä kudoksissa (Harrison ym. 1998, Kalso 2001, Lamont & Mathews 2007).  $\mu$ -Reseptorien kautta välittyy suurin osa opioidien analgeettisesta vaikutuksesta ( $\mu_1$ ) mutta myös useat muut vaikutukset: euforia ( $\mu_1$ ), riippuvuuden ja toleranssin kehittyminen, hengityslama ( $\mu_2$ ), ummetus ja sedaatio.

### *2.2.2 $\kappa$ -reseptorit*

Myös  $\kappa$ -reseptorit, joista tunnetaan peräti neljä alatyyppeä ( $\kappa_{1a}$ ,  $\kappa_{1b}$ ,  $\kappa_2$  ja  $\kappa_3$ ) osallistuvat analgesiaan useissa keskushermoston osissa, selkäydintasolla ja perifeerisissä kudoksissa, mutta  $\mu$ - ja  $\kappa$ -reseptorien välittämän analgeettisen vaikutuksen erottaminen toisistaan on osoittautunut hankalaksi. Lisäksi ne välittävät sedaatiota ja dysforiaa. (Kalso 2001, Lamont & Mathews 2007)

### *2.2.3 $\delta$ -reseptorit*

Tällä hetkellä tunnetaan kaksi eri  $\delta$ -reseptorin alatyyppeä ( $\delta_1$  ja  $\delta_2$ ). Niiden osuutta analgesian kannalta ei pidetä kovin merkittävänä, mutta ne voivat muokata  $\mu$ -reseptorien välittämää antinosiseptiota (Smith & Lee 2003).

## **2.3 Sivuvaikutukset**

Opioideilla on kivunlievityksen lisäksi runsaasti sivuvaikutuksia, joista osa saattaa olla toivottuja tietyissä tilanteissa (esim. sedaatio), osa taas hyvinkin haitallisia. (Lamont & Mathews 2007)

Kliinisesti merkittävin sivuvaikutus on hengityslama, joka johtuu aivorungon hengityskeskuksen vähentyneestä herkkyydestä hiilidioksidille; seurauksena hiilidioksidin osapaine valtimoveressä kasvaa. Hengityslamaa välittävät pääasiassa  $\mu_2$ -reseptorit, joten se on erityisesti täysagonistien ongelma. Hengityslama on annosvasteinen ja voimistuu yhdistettäessä opioidi sedatiiviin ja/tai anesteettiin, mikä

tarkoittaa, että huomattavan hengityslaman ja hyperkapnian todennäköisyys on selvästi suurempi nukutetulla kuin hereillä olevalla eläimellä. Opioidien annon yhteydessä esiintyy usein läähätystä, joka vähenee ruumiinlämmön laskiessa (ks. alla). (Lamont & Mathews 2007)

Sen sijaan useimpien opioidien vaikutus verenkiertoelimistöön on erittäin pieni, minkä vuoksi opioideja käytetään yleisesti sellaisten potilaiden anestesiassa, joilla on ennestään sydän- ja verenkiertoelimistön sairaus. Tavallisin ongelma on medullan vagaalisesta stimulaatiosta johtuva bradykardia, joka kuitenkin vastaa hyvin antikolinergeihin (Lamont & Mathews 2007) ja jolla on yleensä kliinistä merkitystä vain nukutetuilla potilailla (Hellyer 1997). Eräät opioidit, pääasiassa morfiini, voivat suonensisäisesti annettuna aiheuttaa histamiinin vapautumisen mast-soluista nopean suonensisäisen injektion (jossain määrin myös jatkuvan infuusion (Guedes ym. 2006)) jälkeen, mikä johtaa hetkelliseen vasodilataatioon ja hypotensioon, pahimmillaan jopa anafylaktiseen shokkiin. Myös bronkokonstriktiota, verenkiertoelimistön kollapsia, pruritusta ja urtikariaa on kuvattu (Guedes ym. 2006). Nämä vaikutukset eivät ole kumottavissa opioidiantagonisteilla, mikä viittaa siihen, että tapahtuma on opioidireseptoreista riippumaton (Robinson ym. 1988).

Keskushermostoon opioidit vaikuttavat useilla tavoilla. Näkyvin sivuvaikutus on sedaatio. Opioidit vaikuttavat myös hypothalamuksen lämmönsäätelykeskukseen, jolloin yleisin vaste on hypotermia (erityisesti käytettäessä opioideja perioperatiivisesti yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa), ja medullan area postrema – tumakkeen pahoinvointia säätelevälle CTZ (chemoreceptor trigger zone) –alueelle, jolloin seurauksena on pahoinvointia ja oksentelua erityisesti morfiinin annon yhteydessä; pahoinvointi on tosin harvinaista, kun opioidi annetaan heti postoperatiivisesti tai kivuliaalle potilaalle. Lisäksi opioidit lamaavat yskänrefleksiä vaikuttamalla medullan yskänkeskukseen (erityisen tehokkaita tässä ovat kodeiini, hydrokodoni ja butorfanoli) (Lamont & Mathews 2007). Opioidien on myös raportoitu aiheuttavan koirilla mioosia, mutta uudemmassa tutkimuksessa ainoastaan butorfanoli aiheutti merkittävää pupillin supistumista ja sitäkin vain ensimmäisten 10 minuutin ajan injektion jälkeen; morfiinin, hydromorfonin ja buprenorfiinin aiheuttama mioosi ei eronnut merkittävästi plasebosta. Myöskään silmänpaineen nousu edellä mainittuja opioideja käytettäessä ei ollut kliinisesti merkittävä. (Blaze ym. 2009)



Opioidien vaikutukset ruoansulatuskanavaan välittyvät suolen lihaskerrosten välisen hermopunoksen (plexus myentericus)  $\mu$ - ja  $\delta$ -reseptorien kautta. Tiettyjen opioidien anto saa koiran usein ulostamaan, minkä jälkeen ruoansulatuskanavan sileän lihaksen spasmi voi johtaa ileukseen ja ummetukseen. Tällä sivuvaikutuksella on eniten merkitystä hoidettaessa kroonista kivua pitkiä aikoja opioideilla; tällaisten potilaiden ruokavaliota voi olla syytä muokata ja harkita ulosteita pehmentävien lääkkeiden käyttöä. Ihmisillä opioidien (erityisesti morfiinin ja fentanyylin) käytön yhteydessä on satunnaisesti tavattu Oddin sulkiilihaksen supistumisesta johtuvaa sappiteiden paineen kohoamista. Ei ole kuitenkaan viitteitä siitä, etteikö morfiinia voisi siitä huolimatta käyttää akuutin haimatulehduksen hoidossa. Eläimillä asiaa ei ole tutkittu, mutta opioidien käytöstä pidättäytyminen pankreatiittipotilailla ei liene tarpeellista. (Lamont & Mathews 2007)

Eräs opioidien käytön sivuvaikutus on virtsan retentio, joka johtuu virtsarakon seinämän lihaksen supistuksen estosta ja vähentyneestä virtsaamistarpeen tuntemuksesta. Tämä vaikutus on annosvasteinen ja koskee erityisesti opioidien antoa hermojen läheisyyteen (lähinnä epiduraalisesti); vaikutuksen voimakkuus riippuu käytetystä opioidista. Virtsarakon tyhjentäminen puristamalla tai katetroimalla voi olla tällöin tarpeen siihen saakka, kunnes virtsaaminen on jälleen normaalia.  $\mu$ -Agonisteilla on taipumusta aiheuttaa oliguriaa,  $\kappa$ -agonisteilla taas diureesia. (Lamont & Mathews 2007)

Epiduraalitilaan annettuna opioidien haittavaikutukset ovat erittäin vähäisiä (Sibanda ym. 2006). Niitä on kuitenkin kuvattu sekä ihmisillä että eläimillä ja niille altistavia syitä ovat olleet mm. suuri annos, lääkkeen liian suuri konsentraatio tai pitkäkestoinen hoito sekä joissakin tapauksissa opioidin sisältämät säilöntäaineet; tosin samankaltaisia haittavaikutuksia on todettu myös muiden kuin epiduraalisen antotavan yhteydessä (Kona-Boun ym. 2003). Koirilla on haittavaikutuksina tavattu ainakin spontaaneja lihassupistuksia, pruritusta ja virtsan retentiota (ks. yllä) (Kona-Boun ym. 2003, Sibanda ym. 2006). Epiduraalitilaan tarkoitettua mutta intratekaalisesti osuneen 26-kertaisen yliannoksen on kuvattu aiheuttaneen vakavia, potentiaalisesti fataaleja haittavaikutuksia (myoklonus, hypertensio, dysforia, hypertermia, hyperkapnia), mutta koira toipui ennalleen välittömän tehohoidon ansiosta (da Cunha ym. 2007).

## 2.4 Kliininen käyttö

Täydellinen analgeetti lievittää erittäin tehokkaasti kipua tai poistaa sen kokonaan, sillä ei ole akuutteja eikä kroonisia sivuvaikutuksia, se on helposti saatavilla ja edullinen. Tällaista analgeettia ei toistaiseksi ole olemassa, joten kliinisessä käytössä joudutaan turvautumaan kulloinkin tilanteeseen parhaiten sopivaan vaihtoehtoon tai tällaisten yhdistelmään. (Hellyer 1997)

Eläimillä eniten käytettyjä analgeetteja ovat tulehduskipulääkkeet (NSAID), mutta ne eivät sovi joka tilanteessa käytettäviksi. Ne ovat tehokkaita lievän tai kohtalaisen somaattisen kivun hoidossa. Hyviä puolia ovat myös edullisuus, hyvä saatavuus ja useimpiin opioideihin verrattuna pitkä vaikutusaika. Opioideja käytetään kuitenkin paljon kohtalaisen tai vakavan, erityisesti akuutin kirurgisen tai traumasta johtuvan kivun hoidossa, koska niiden tehoa on mahdollista kasvattaa annosta nostamalla, kun taas tulehduskipulääkkeiden tehoa rajoittavat sivuvaikutusten ilmaantuminen suurempien annosten yhteydessä. (Papich 1997, Lamont & Mathews 2007)

Joissakin tapauksissa opioidit ovat selkeästi suositeltavampia kuin tulehduskipulääkkeet. Käärmeenpuremiin liittyvän kivun hoidossa suositellaan opioideja, koska tulehduskipulääkkeet ovat kontraindisoituja verenkierron vajaatoiminnasta kärsivillä koirilla (Miemois 2008); tällaisia tiloja ovat myös esimerkiksi hypotensio, kongestiivinen sydänvika ja askites (Lascelles 2005, Lamont & Mathews 2007).

Koagulopatioista ja/tai ruoansulatuskanavan verenvuodoista kärsiville koirille opioidit ovat tulehduskipulääkkeitä parempi vaihtoehto, koska ne eivät lisää verenvuototaipumusta. Traumapotilailla kannattaa valita kipulääkkeeksi opioidi, jos koira on shokissa, sillä on verenvuotoa tai jos näitä ei ole vielä pystytty sulkemaan pois. Verenvuotoriskin vuoksi ainakaan COX-1-spesifisiä tulehduskipulääkkeitä ei tulisi käyttää selkäydinvammojen yhteydessä. (Lascelles 2005, Lamont & Mathews 2007) Jos koiralla epäillään kohonnutta kallonsisäistä painetta, on hengitystä tarkkailtava erityisen huolellisesti; hypoventilaatio ja suuret annokset täysagonistiopioideja yhdessä voivat ennestään kohottaa painetta ja altistaa näin vakaville neurologisille vammoille (Tranquilli ym. 2004).

Glukokortikoidit ja tulehduskipulääkkeet potensoivat toistensa haittavaikutuksia; jos kortisonilääkityksellä oleva koira tarvitsee kivunlievitystä, on opioidi parempi vaihtoehto. Samoin varovaisuutta on noudatettava käytettäessä tulehduskipulääkkeitä yhdessä potentiaalisesti munuais- tai maksatoksisten lääkkeiden, diureettien, ACE-estäjien ja aminoglykosidien kanssa. Tulehduskipulääkkeet ovat kontraindisoituja myös koirilla, joilla on akuutti tai krooninen munuaisten tai maksan vajaatoiminta. (Lascelles ym. 2005, Lamont & Mathews 2007)

Opioidien käytölle on myös joitakin vasta-aiheita. Kuten edellä mainittiin, opioidien käyttö voi olla kontraindikoitua kohonneesta intrakraniaalisesta paineesta kärsivillä koirilla, etenkin jos hengityksen huolellinen seuraaminen hypoventilaation varalta ja mahdollinen hengityksen avustaminen eivät ole mahdollisia (Tranquilli ym. 2004). Eräät oksentamista aiheuttavat opioidit ovat kontraindikoituja, jos mahdollinen silmän-, kallon- tai vatsaontelon sisäisen paineen nousu tai paineen nousu ruokatorvessa voi aiheuttaa vahinkoa; tällaisia opioideja ei tulisi käyttää preoperatiivisesti, jos potilaalla epäillä mahalaaukun dilataatiota, volvulusta tai suolistotukosta (Tranquilli ym. 2004, Plumb 2005).

Kaikkien opioidien käytössä on noudatettava varovaisuutta, kun kyseessä on geriatrinen tai erittäin heikkokuntoinen potilas tai koiralla on hypotyroidismi, vakava munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai Addisonin tauti. Suoliston motiliteettia hidastavia opioideja ei tule käyttää, jos potilaalla on toksisen aineen nauttimisesta johtuva ripuli. Yliherkkyys opioideille on aina kontraindikaatio niiden käytölle. (Plumb 2005)

Muut mahdolliset kontraindikaatiot on mainittu aina kunkin opioidin esittelyn yhteydessä.

Opioideja käytetään myös epiduraalisesti ja nivelensisäisesti. Tällöin on huomattava, että verrattuna vastaavasti käytettäviin paikallispuudutteisiin ne aikaansaavat pelkän analgesian, eivät motoriikan häviämistä tai tunnon katoamista. (Carroll 2004) Opioidin ja paikallispuudutteen yhdistämisen näissä antotavoissa on todettu sekä vaikuttavan synergistisesti että aikaansaavan pitkäkestoisemman analgesian kuin paikallispuudute yksinään; tästä on saatu osin ristiriitaisia tuloksia. (Pascoe 1997)

### 3 $\mu$ -TÄYSAGONISTIT

$\mu$ -Täysagonistit (jäljempänä täysagonistit) ovat opioideista potenteimpia. Useimmat kliinisessä käytössä olevat opioidit ovat puhtaita  $\mu$ -agonisteja. Ne saavat aikaan kohdereseptoreihinsa sitoutumalla niiden maksimaalisen aktivaation ja sitä kautta erinomaisen analgeettisen vaikutuksen; kattovaikutusta ei käytännössä ole vaan teho kasvaa annoksen kasvaessa. Useimmilla on myös sedatiivinen vaikutus. Yhtäaikaaisesti on mahdollista käyttää useampia täysagonisteja ilman, että ne haittaavat toistensa toimintaa. Koiralla ne ovat ensisijainen vaihtoehto kohtalaisen tai vakavan kivun hoidossa. (Lamont & Mathews 2007)

#### 3.1 Morfiini

##### *Yleistä*

Morfiini on ensimmäinen löydetty opioidialkaloidi; se eristettiin oopiumunikosta jo vuonna 1803 (Janecka ym. 2004). Morfiinia pidetään eräänlaisena opioidianalgeetin ”prototyyppinä” ja kivunlievityksen kultaisena standardina, johon muita analgeetteja verrataan. Se on sekä  $\mu$ -,  $\delta$ -, että  $\kappa$ -täysagonisti. (Lamont & Mathews 2007)

##### *Farmakokinetiikka ja –dynamiikka*

Synteettisiin täysagonisteihin verrattuna morfiini on suhteellisen hydrofiilinen ja siten ylittää veri-aivoesteen hitaammin kuin esimerkiksi fentanyl; kliinisesti tämä näkyy hitaampana vaikutuksen alkamisena sekä epiduraali-injektion pidempänä vaikutusaikana verrattuna lipofiilisempiin opioideihin. Suun kautta annettuna morfiinin hyötyosuus on heikko – koirilla se vaihtelee tutkimuksesta riippuen 5,3 % ja noin 20 % välillä voimakkaan alkureitin metabolian takia. Imeytymisessä on yksilöiden välillä suuria eroja (Dohoo ym. 1994, Dohoo & Tasker 1997, KuKanich ym. 2005), minkä takia morfiinin peroraalista antoa koirille ei suositella (KuKanich ym. 2005). Toisin kuin ihmisillä, koirilla rektaalinen antotapa ei lisää hyötyosuutta verrattuna peroraaliseen vaan se pysyy alle 20 % ja morfiinin pitoisuus plasmassa jää matalaksi (Barnhart ym. 2000).

Morfiini ei juurikaan sitoudu plasman proteiineihin (Kalso 2001), mikä johtaa nopeaan vaikutuksen alkamiseen (Attila ym. 1998). Se konjugoituu maksassa glukuronihapon

kanssa muodostaen kahta päämetaboliittia, morfiini-6-glukuronidia ja morfiini-3-glukuronidia. Näistä ensimmäinen on aktiivinen metaboliitti, joka todennäköisesti morfiinin pidempiaikaisessa käytössä aiheuttaa merkittävän osan analgesiasta. Jälkimmäisen affiniteetti opioidireseptoreihin taas vaikuttaa olevan vähäinen, mutta se saattaa joissakin tilanteissa olla vastuussa morfiinin eksitatorisista vaikutuksista. Lihaksensisäisesti annettuna morfiinin puoliintumisaika on noin 1 tunti (Dohoo ym. 1994). Hyvin pieni osa morfiinista erittyy muuttumattomana virtsaan, metaboliitit poistuvat lähes kokonaan glomerulusfiltraation kautta. Maksan vajaatoiminnalla ei näytä olevan juurikaan vaikutusta morfiinin puhdistumaan; sen sijaan ainakin ihmisillä munuaisvika voi johtaa morfiini-6-glukuronidin kumuloitumiseen elimistöön ja kliinisten vaikutusten pitkittymiseen. (Lamont & Mathews 2007) Morfiinin erittäin suuri puhdistuma viittaa siihen, että sillä saattaa olla koirilla ekstrahepaattista metaboliaa ihmisten tapaan (Guedes ym. 2007).

#### *Kliininen käyttö*

Morfiinia käytetään yleisimmin lihaksensisäisesti ja nahanalaisesti; peroraalista antoa ei suositella sen heikon hyötyosuuden vuoksi. Analgesia alkaa nopeasti lääkkeen annon jälkeen ja kestää 3-4 tuntia. (Lamont & Mathews 2007) Suonensisäisesti morfiinin antoa boluksina vältetään sen aiheuttaman histamiinin vapautumisen vuoksi erityisesti suurien annosten ja nopean annon yhteydessä (Robinson ym. 1996, Guedes ym. 2006). Suonensisäinen jatkuva infuusio vastaa vaikutukseltaan lihaksensisäisesti annettua morfiinia mutta sillä on useita etuja im- tai sc-antoon verrattuna: tarvittava annos on pienempi, analgesia alkaa nopeammin, morfiinin pitoisuus plasmassa pysyy tasaisempana ja näin haittavaikutusten ja analgesian tason vaihtelun riski pienenee, annoksen titraus on helpompaa ja pistoksia tarvitaan vähemmän (Lucas ym. 2001, Guedes ym. 2006, Guedes ym. 2007).

Morfiinia käytetään yleisesti myös epiduraali- tai subaraknoidaalitilaan annettuna; tällöin on syytä käyttää säilöntäaineetonta valmistetta matalalla loppupitoisuudella. Epiduraalisesti annettuna morfiinin analgeettinen vaikutus kestää pitkään, jopa 12-24 tuntia, koska morfiinin heikko rasvaliukoisuus estää sen systeemisen imeytymisen ja sen sivuvaikutukset ovat erittäin vähäiset (Sibanda ym. 2006). Morfiinin analgeettisesta tehosta epiduraalisesti käytettynä on kuitenkin saatu ristiriitaisia tuloksia (Hendrix ym. 1996, Troncy ym. 1996, Kona-Boun ym. 2006, Sibanda ym. 2006); yhtenä syynä osassa

tutkimuksista ilmenneelle tehon puuttumiselle on esitetty sitä, että epiduraalisesti annetun morfiinin analgeettinen vaikutus alkaa vasta 45-90 minuuttia injektion jälkeen, jolloin injektion ja kivuliaan ärsykkeen välissä tulisi odottaa vähintään 45 minuuttia (Kona-Boun ym. 2006). Opioideilla ja paikallispuudutteilla on epiduraalisesti tai intratekaalisesti annettuna huomattu olevan synergistinen vaikutus, ja tutkimuksissa paras ja pitkäkestoisin analgesia onkin saatu yhdistämällä epiduraalisesti morfiini ja bupivakaiini (Hendrix ym. 1996, Troncy ym. 1996, Kona-Boun ym. 2006). Sen sijaan morfiinin ja medetomidiniin yhdistelmä tuottaa vain hieman paremman analgesian kuin morfiini yksinään epiduraalitilaan annosteltuna (Pacharinsak ym. 2003). Morfiinin käyttöä on kokeiltu myös intratekaalisesti pienenä annoksena preoperatiivisesti selkäydinkirurgian yhteydessä; tämä vähensi selvästi opioidikipulääkityksen tarvetta itse operaation aikana eikä haittavaikutuksia tai komplikaatioita havaittu (Novello ym. 2008). Sopivan annoksen on todettu olevan noin 1/4-1/10 epiduraalisesti käytettävästä annoksesta (Kona-Boun ym. 2006).

Useissa tutkimuksissa on huomattu, että opioidireseptoreita esiintyy myös perifeerisissä kudoksissa ja että niiden määrä vaikuttaa lisääntyvän kudonvaurioiden ja tulehdusten yhteydessä, mikä on avannut opioideille kokonaan uusia käyttökohteita (Grant 2006).

Intra-artikulaarisesti annettuna morfiini aikaansaa kohtuullisen tehokkaan ja pitkäkestoisen (6 tuntia), sivuvaikutuksettoman analgesian, joka on teholtaan verrattavissa epiduraalisesti annettuun morfiiniin takajalkojen ortopedisten operaatioiden yhteydessä (Day ym. 1995, Sammarco ym. 1996). Analgesian teho ja kesto eivät kuitenkaan yllä intra-artikulaarisesti annetun bupivakaiinin tasolle (Sammarco ym. 1996).

Normaalilta koiran sarveiskalvolta löytyy sekä  $\mu$ - että  $\delta$ -reseptoreita ( $\mu$ -reseptoreita tosin vain pieni määrä). Topikaalisesti annettu 1 % morfiinisulfaattiliuos lievitti kipua kokeellisesti tehdyissä korneahaavoissa eikä häirinnyt haavojen normaalia paranemista. (Stiles ym. 2003)

### *Haittavaikutukset*

Morfiinin haittavaikutukset ovat opioideille tyypillisiä (Lamont & Mathews 2007). Suurin ero muihin opioideihin on mahdollinen histamiinin vapautuminen

suonensisäisen injektion jälkeen (ks. haittavaikutukset, s. 6). Lisäksi oksentamisen todennäköisyys on suurempi morfiinia kuin muita opioideja annettaessa; (Lamont & Mathews 2007) ennen morfiinia annetulla asepromatsiinilla voidaan yrittää estää oksentamista (Valverde ym. 2004).

### **3.2 Kodeiini, hydrokodoni ja oksikodoni**

Kodeiini eli metyyli morfiini on morfiinijohdos, jota on ihmisillä käytetty sekä analgeettina että antitussiivina. Kodeiinissa morfiiniin on liitetty metyyli ryhmä, mikä vähentää alkureitin metaboliaa ja parantaa näin hyötysuhdetta kodeiniä suun kautta annettaessa. Ihmisellä noin 10 % kodeiinista demetyloituu elimistössä morfiiniksi, (Papich 1997, Kalso 2001, Lamont & Mathews 2007) mutta koirilla näin ei tapahdu (Adams 2001). Kodeiini metaboloituu nopeasti kudoksissa ja koiralla noin 50 % kodeiinista eliminoituu virtsan mukana glukuronidiin konjugoituneena (Adams 2001). Suomessa ei ole markkinoilla puhtaita kodeiinivalmisteita vaan kodeiini on yhdistetty joko tulehduskipulääkkeeseen (parasetamoli, ibuprofeeni) tai yskänlääkkeissä guaifenesiiniin tai efedriiniin, mikä on otettava huomioon käytettäessä kodeiinivalmisteita koiralla.

Hydrokodoni ja oksikodoni ovat morfiinin puolisynteettisiä johdoksia, joita käytetään tyypillisesti ihmisillä perorallisesti analgeetteina. Näiden opioidien käyttöä ei juurikaan ole tutkittu eläimillä. (Lamont & Mathews 2007)

### **3.3 Metadoni (levometadoni ja raseeminen)**

#### *Yleistä*

Metadoni on synteettinen  $\mu$ -agonisti, joka vastaa farmakologisilta ominaisuuksiltaan morfiinia. Lisäksi se kuitenkin toimii selkäytimen N-metyyli-D-aspartaatti- eli NMDA-reseptorien antagonistina (Monteiro ym. 2008, KuKanich ym. 2008a) ja sillä on myös inhibitorista vaikutusta noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoon, minkä takia sillä saattaa olla muita opioideja parempi teho esimerkiksi krooniseen, neurologiseen tai syöpäkipuun; asiaa ei kuitenkaan ole tutkittu koirilla (KuKanich ym. 2008a). Metadonia on saatavilla sekä raseemisena seoksena, jossa esiintyy yhtä paljon levo- ja dekstrometadonia, että puhtaana levometadonina. Näistä levometadoni vastaa

pääasiassa vaikutuksista opioidi- ja monoamiinireseptoreihin ja se on 10-50 kertaa potentimpi analgeetti kuin dekstrometadoni (Kristensen ym. 1995), mistä johtuen raseemisen metadonin annoksen tulee olla noin kaksinkertainen levometadoniin verrattuna saman analgeettisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Kummallakin enantiomeerillä on NMDA-aktiivisuutta (KuKanich ym. 2008a). On huomattava, että ulkomaisessa kirjallisuudessa suurin osa metadonin annoksista on ilmoitettu koskien ainoastaan raseemista metadonia.

#### *Farmakokinetiikka ja -dynamiikka*

Metadoni imeytyy erinomaisesti peroraalisen annon jälkeen (Lamont & Mathews 2007), mutta johtuen voimakkaasta ensivaiheen metaboliasta sen hyötyosuus on huono (KuKanich ym. 2008a). Se sitoutuu tiukasti kudoksiin (Kalso 2001) sekä plasman proteiineihin jopa 90-prosenttisesti (EMEA 1999), eliminoituu nopeasti (puoliintumisaika 1,75-4,3 tuntia) ja vaikutusaika parenteraalisesti annettuna on 2-6 tuntia (Leibetseder ym. 2006). Metadonin metabolia koiralla ei ole täysin selvillä; todennäköisesti konjugaatio ei ole ainakaan ensisijainen metaboliareitti. Enantiomeerien puoliintumisajan ei ole todettu eroavan toisistaan merkittävästi (KuKanich ym. 2008a). Metadonista noin 3 % erittyy muuttumattomana virtsaan ja 1 % sappeen, toistaiseksi tuntemattomia metaboliitteja virtsan mukana noin 30 % ja ulosteissa noin 50 % (KuKanich ym. 2008a). Aktiivisia metaboliitteja ei tiettävästi ole (Plumb 2005, Lamont & Mathews 2007).

#### *Kliininen käyttö*

Metadonia käytetään analgeettina morfiinin tavoin (Plumb 2005).

Epiduraalisesti annettu metadoni lievittää tehokkaammin postoperatiivista kipua takaraajojen kirurgisten operaatioiden yhteydessä kuin suonensisäisesti annettu (Leibetseder ym. 2006).

Suonensisäisesti annetun metadonin vaikutuksia on tutkittu erikseen greyhundeilla. Niillä metadoni oli hyvin siedetty ja haittavaikutukset vähäisiä, mutta metadonin jakautumistilavuus ja puhdistuma olivat suuremmat kuin muilla koirilla, joten saman plasmapitoisuuden saavuttamiseksi metadonin annoksen greyhundeilla tulee olla



suurempi kuin muilla koirilla; tosin plasmapitoisuuden merkityksestä kliiniseen vasteeseen ei tutkimuksessa otettu kantaa. (KuKanich ym. 2008a)

#### *Haittavaikutukset*

Haittavaikutukset ovat pääasiassa samanlaiset kuin morfiinilla (Stanley ym. 1980). Metadoni aiheuttaa herkästi läähätystä mutta ei indusoi oksennusta vaan toimii pikemminkin antiemeettinä (Monteiro ym. 2008). Vaikutukset verenkiertoelimistöön ovat vähäiset ja niitä voidaan estää atropiinilla (Stanley ym. 1980), mutta metadonin aiheuttama verenkiertoelimistön lama on kuitenkin voimakkaampi kuin käytettäessä morfiinia samalla annoksella (Maiante ym. 2008); erityisesti suurilla annoksilla bradykardia ja sydämen minuuttitilavuusindeksin laskeminen sekä toisaalta valtimopaineen ja systeemisen verenkierron vastuksen nousu ovat merkittäviä (Teixeira Neto ym. 2009). Metadoni ei aiheuta histamiinin vapautumista suonensisäisen annon jälkeen (Grant 2006).

### **3.4 Oksimorfon**

#### *Yleistä*

Oksimorfon on syntetinen  $\mu$ -agonisti, joka eroaa rakenteeltaan morfiinista vain hieman (Palminteri 1963). Se on 10-15 kertaa morfiinia potentimpi (Copland ym. 1987, Popilskis ym. 1991) ja vastaa morfiinia sekä analgeettiselta teholtaan että vaikutuksen kestoaltaan.

#### *Farmakokinetiikka ja -dynamiikka*

Oksimorfon on morfiinia rasvaliukoisempi ja imeytyy nopeasti lihaksensisäisen tai nahanalaisen injektion jälkeen. (Lamont & Mathews 2007) Analgesian kesto lihaksensisäisen injektion jälkeen on 2-5 h, epiduraalisen annon jälkeen huomattavasti pidempi (pääsääntöisesti vähintään 8 h) (Vesal ym. 1996).

#### *Kliininen käyttö*

Oksimorfonia on käytetty laajalti koirien kivunlievitykseen. Sopivia antoreittejä ovat iv, im ja sc sekä rektaalinen. Oksimorfon soveltuu myös epiduraalisesti annettavaksi (Vesal ym. 1996).

### *Haittavaikutukset*

Pääsääntöisesti oksimorfonin on turvallinen lääke ja haittavaikutukset ovat vähäisiä (Palminteri 1963). Haittavaikutukset ovat pääsääntöisesti  $\mu$ -agonisteille tyypillisiä, mutta joitakin eroja löytyy. Sillä on taipumus sedatoida koira muuta täysagonisteja enemmän, mutta tutkimuksissa on todettu toisinaan myös lisääntyntä levottomuutta (Copland ym. 1987). Hengityslama on samankaltainen kuin morfiinia käytettäessä, mutta oksimorfonin tuntuu aiheuttavan herkemmin läähätystä. Se ei aiheuta histamiinin vapautumista edes suonensisäisesti annettuna (Copland ym. 1987, Robinson ym. 1988, Smith ym. 2001b). Oksentamisen todennäköisyys on pienempi kuin morfiinia käytettäessä (Copland ym. 1987).

## **3.5 Hydromorfonin**

### *Yleistä*

Hydromorfonin on puolisynteettinen 5-10 kertaa morfiinia potentimpi morfiinijohdannainen (Guedes ym. 2008), joka vastaa oksimorfonia sekä analgeettiselta teholtaan että vaikutuksen kestoaltaan (Lamont & Mathews 2007, Bateman ym. 2008) mutta on hinnaltaan huomattavasti edullisempi (Bateman ym. 2008).

### *Farmakokinetiikka ja -dynamiikka*

Lihaksensisäisesti ja nahanalaisesti annetun hydromorfonin vaikutus alkaa nopeasti (KuKanich ym. 2008b). Suonensisäisesti annetun hydromorfonin farmakokinetiikka on verrattavissa morfiiniin; sillä on lyhyt puoliintumisaika, suuri jakaantumistilavuus ja suuri puhdistuma – jopa niin suuri, että sillä on arveltu morfiinin tavoin olevan myös ekstrahepaattista metaboliaa (Guedes ym. 2008, KuKanich ym. 2008b). Epiduraalisen annon jälkeen hydromorfonin imeytyy nopeasti systeemiseen verenkiertoon ja aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia 5-15 minuutin kuluttua annosta (Pettifer & Dyson 2000). Hydromorfonin metabolia koirilla ei ole vielä täysin selvillä, mutta yli puolet siitä poistuu konjugaatteina virtsan mukana ja 10 % muuttumattomana, kun taas alle 3 % palautuu hydroksimetaboliiteiksi; tämä viittaa siihen, että faasin II metabolia olisi koirilla vallitseva (KuKanich ym. 2008b).

### *Kliininen käyttö*

Hydromorfonia käytetään kuten oksimorfonia (Lamont & Mathews 2007, Bateman ym. 2008).

### *Haittavaikutukset*

Hydromorfonin haittavaikutukset ovat samanlaiset kuin oksimorfonilla eikä myöskään hydromorfonin aiheuta histamiinin vapautumista. (Pettifer & Dyson 2000, Smith ym. 2001b, Bateman ym. 2008)

## **3.6 Fentanyyli**

### *3.6.1 Injektiovalmiste*

#### *Yleistä*

Fentanyyli on erittäin rasvaliukoinen, lyhytvaikutteinen synteettinen  $\mu$ -agonisti, jonka suhteellinen voimakkuus on 75-100-kertainen verrattuna morfiiniin (Yaskh ym. 1986).

#### *Farmakokinetiikka ja -dynamiikka*

Yksittäisen injektion vaikutus alkaa 5 minuutissa ja kestää annoksesta ja antotavasta riippuen puolisen tuntia. Koiralla yksittäisen injektion tai lyhyen infuusion eliminoituminen kestää 2-3 h (eliminaatio- $T_{1/2}$  noin 46 min.), mutta vaikutus loppuu aiemmin nopean uudelleenjakautumisen (mm. rasvakudokseen) takia (jakaantumis- $T_{1/2}$  4,5 min.) (Tadashi ym. 2006). Jos kyseessä on hyvin suuri annos tai pitkä infuusio, fentanyyli kumuloituu elimistöön; kudokset saturoituvat, jolloin kliinisen vaikutuksen pituus muuttuu riippuvaiseksi maksan metaboliasta ja munuaisen erityksestä. Fentanyylin puoliintumisaika siis pitenee radikaalisti infuusion pitkittyessä, samoin kliinisten vaikutusten kesto infuusion lopettamisen jälkeen. (Lamont & Mathews 2007)

### *Kliininen käyttö*

Lyhyen vaikutusaikansa vuoksi fentanyyliä käytetään pääasiassa jatkuvana infuusiona intra- ja postoperatiivisesti, mutta se on käyttökelpoinen myös muun kuin leikkauskivun hoidossa. Analgeettisen vaikutuksen aikaansaamisen lisäksi sitä voidaan käyttää suurempina annoksina anestesian induktiossa ja ylläpidossa koirilla, jotka ovat

kardiovaskulaarisesti tai hemodynaamisesti epästabiileja tai jotka eivät kestä inhaloitavia anesteetteja. (Lamont & Mathews 2007)

Jatkuvan infuusion lisäksi fentanyyliä on käytetty epiduraalisesti, mutta toisin kuin morfiini, se imeytyy rasvaliukoisuutensa vuoksi nopeasti systeemiseen verenkiertoon. Siksi yksittäinen epiduraalinen bolus muistuttaa vaikutukseltaan iv-injektiota. Fentanyyliä voidaan kuitenkin annostella epiduraalisesti jatkuvana infuusiona epiduraalikanyylin kautta, usein yhdistettynä muihin analgeetteihin. Tätä menetelmää käytetään useimmiten vakavan akuutin kivun hoidossa. (Lamont & Mathews 2007)

#### *Haittavaikutukset*

Sivuvaikutukset ovat samat kuin morfiinilla ja muilla  $\mu$ -agonisteilla (hengityslama, sedaatio). Vaikutukset verenkiertoelimistöön ovat hyvin vähäiset; bradykardia voi olla huomattavaa yksittäisen injektion jälkeen, mutta se on helposti kumottavissa antikolinergeillä (Plumb 2005, Lamont & Mathews 2007).

### *3.6.2 Laastari*

#### *Yleistä*

Uudempi annosreitti on laastari, josta tietty määrä fentanyyliä vapautuu tunnissa ja imeytyy ihon läpi verenkiertoon. Fentanyylilaastarit on suunniteltu ihmisille, mutta niitä käytetään jo useilla eläinlajeilla. (Lamont & Mathews 2007) Laastarin hyviä puolia ovat helppo käytettävyys, non-invasiivisuus sekä tasainen ja pitkäaikainen lääkeaineen vapautuminen (Robinson ym. 1999, Egger ym. 2007). Laastareiden rakenteissa on jonkin verran eroa; markkinoilla on sekä reservuaarilaastareita että laastareita, joissa lääkeaine on imeytetty matriksiin. Euroopassa käytetään tällä hetkellä pääasiassa jälkimmäisiä.

#### *Farmakokinetiikka ja -dynamiikka*

Laastarien ongelmana on suuri yksilökohtainen vaihtelu transdermaalisesti imeytyvän lääkeaineen määrässä. Vuonna 1996 julkaistussa tutkimuksessa vaihteluvälin todettiin olevan 27,45-99,56 % teoreettisesta arvosta (keskiarvo n. 71 %). (Kyles ym. 1996) On huomattava, että fentanyylin plasmakonsentraatio on riittävä analgeettista vaikutusta ajatellen vasta noin vuorokauden kuluttua laastarin laitosta, joten laastari on asetettava

paikoilleen 12-24 h ennen kipua aiheuttavaa toimenpidettä tai analgesiasta on huolehdittava muulla tavoin ennen laastarin analgeettisen vaikutuksen alkamista mieluiten jollakin muulla  $\mu$ -agonistilla. (Kyles ym. 1996, Hofmeister & Egger 2004)

#### *Kliininen käyttö*

Laastari on käyttökelpoinen kivun hoidossa esimerkiksi tilanteissa, joissa jatkuva infuusio on epäkäytännöllinen, mutta joissa eläintä pystytään kuitenkin valvomaan, esim. postoperatiivisesti. Erään julkaistun tutkimuksen mukaan fentanyylilaastari sai aikaan yhtä hyvän tai paremman analgesian kuin epiduraalisesti annettu morfiini ortopedisen operaation yhteydessä (Robinson ym. 1999), toisen mukaan taas se ei tuonut etua morfiiniin nähden (Egger ym. 2007).

Käyttösuosituksia on useita, mutta vuonna 2004 julkaistun kirjallisuuskatsauksen mukaan (Hofmeister & Egger 2004) laastari tulisi asettaa dorsaalisen tai lateraalisen thoraxin alueelle. Suositeltu annos on 4  $\mu\text{g/kg/h}$ . Tarkemmat ohjeet laastarin käyttöön löytyvät liitteistä III.

#### *Haittavaikutukset*

Laastarien kohdalla on raportoitu bradykardiaa ja bradypneaa, sedaatiota, anoreksiaa ja voimakkuudeltaan vaihtelevia ihoreaktioita, mutta haittavaikutukset eivät yleensä ole kliinisesti merkittäviä (Hofmeister & Egger 2004). Koska fentanyyli imeytyy sekä suun limakalvoilta että suolistosta, on huolehdittava, että potilas, talouden muu eläin tai esimerkiksi pikkulapsi ei pääse irrottamaan ja nielaisemaan laastaria, sillä tästä voi seurata vakava fentanyylin yliannostus. Myös lämpöpeiton aiheuttaman ihon lämpenemisen on raportoitu aiheuttaneen yliannostuksen ihmisellä fentanyylin kiihtyneen imeytymisen kautta. Laastareiden väärinkäytön mahdollisuus on otettava huomioon. (Schmiedt & Bjorling 2007)

### **3.7 Sufentaniili**

#### *Yleistä*

Sufentaniili on fentanyylin rakenteellinen analogi,  $\mu$ -agonisti, joka on 5-15 kertaa potentimpi kuin fentanyyli, mutta jonka vaikutusaika on hieman lyhyempi (Slingsby ym. 2006, Lamont & Mathews 2007).

### *Farmakokinetiikka ja -dynamiikka*

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu koiralla. (Plumb 2005)

### *Kliininen käyttö*

Sufentaniilin vaikutus alkaa hyvin nopeasti. Sitä on käytetty lähinnä osana balansoitua anestesiaa, kun on tarvittu tehokasta analgesiaa. Lyhyen vaikutusajan vuoksi sillä on melko vähän käyttöä postoperatiivisesti tai kroonisen kivun hoidossa. Ihmisillä sufentaniilia käytetään myös epiduraalisesti, mutta ilmeisesti sillä ei ole juuri etua tässä käytössä morfiiniin verrattuna (Lamont & Mathews 2007). Sufentaniilista on kehitetty pitkävaikutteinen lääkekuoto, jonka käyttöä on tutkittu koirilla; tutkimuksissa sen analgeettinen teho oli erinomainen ja pitkäkestoinen (jopa 24 h), mutta sivuvaikutukset sekä anestesian aikana että sen jälkeen olivat huomattavat ja varsinkin suuremmilla annoksilla sedaatio kesti pitkään (Polis ym. 2004, Slingsby ym. 2006).

### *Haittavaikutukset*

Sufentaniilin sivuvaikutukset ovat samankaltaiset kuin fentanyylillä (Polis ym. 2004, Bufalari ym. 2007).

## **3.8 Remifentaniili**

### *Yleistä*

Remifentaniili muistuttaa sufentaniilia sekä vaikutusmekanismiltaan, käytöltään että sivuvaikutuksiltaan.

### *Farmakokinetiikka ja -dynamiikka*

Remifentaniilin eliminaatiopuoliintumisaika on hyvin lyhyt, vain noin 6 minuuttia, ja vaikutus sekä alkaa että loppuu nopeasti (Hoke ym. 1997). Muihin opioideihin verrattuna remifentaniili on ainutlaatuinen, koska se on esterirakenteinen ja näin ollen epäspesifiset veren ja kudosten esteraasit pystyvät hydrolysoimaan sitä. Siten sen metabolia ei ole riippuvaista maksan tai munuaisten toiminnasta ja sitä voidaan käyttää myös näiden elinten vajaatoiminnasta kärsivillä yksilöillä (Murrell ym. 2005, Lamont & Mathews 2007). Remifentaniilin tärkein metaboliitti, GR90291, on voimakkuudeltaan alle 1/4000 remifentaniiliin verrattuna ja eliminoiduu pääasiassa munuaisten kautta,

mutta tällä lieenee käytännön merkitystä ainoastaan pitkäkestoisessa anestesiassa suuria annoksia käytettäessä, jos potilaalla on vakava munuaisvika (Hoke ym. 1997).

#### *Kliininen käyttö*

Lyhyen vaikutusaikansa vuoksi remifentaniilia käytetään pääasiassa anestesian yhteydessä jatkuvana infuusiona. (Allweiler ym. 2007)

#### *Haittavaikutukset*

Remifentaniili lamaa voimakkaasti hengitystä, mutta koska kumulaatiota ei tapahdu, hengityslama ei jatku enää postoperatiivisesti edes pitkäkestoisen infuusion jälkeen, kuten muita fentanyylialanologeja käytettäessä tapahtuu. Myös analgesia loppuu nopeasti ja siitä on tällöin huolehdittava muilla valmisteilla. (Allweiler ym. 2007)

## **4 OSITTAISAGONISTIT JA AGONISTI-ANTAGONISTIT**

Osittaisagonistit (joista buprenorfiini on tunnetuin) eroavat täysagonisteista siten, että vaikka ne toimivat  $\mu$ -reseptoriagonisteina, ne eivät saa aikaan maksimaalista vastetta. Niiden analgeettinen teho on siksi heikompi eikä se lisäännä annosta nostettaessa kuten täysagonisteilla; toisaalta sama pätee myös haittavaikutuksiin. Ilmiötä kutsutaan kattovaikutukseksi (ceiling effect). (Lamont & Mathews 2007)

Agonisti-antagonistit (tunnetuimpina butorfanoli ja nalbufiini) ovat kompetitiivisiä  $\mu$ -reseptoriantagonisteja ja niiden sedatiivinen ja analgeettinen vaikutus tapahtuu  $\kappa$ -reseptorien välityksellä. (Lamont & Mathews 2007)

### **4.1 Buprenorfiini**

#### *Yleistä*

Buprenorfiini on puolisynteettinen, hyvin lipofiilinen osittainen  $\mu$ -agonisti ja  $\kappa$ -antagonisti, jota käytetään laajalti eläinlääkinnässä. Se kiinnittyy myös  $\delta$ -reseptoreihin mutta heikommalla affiniteetilla, ja sen on todettu olevan osittainen agonisti ORL-1-reseptorille.

### *Farmakodynamiikka ja -kinetiikka*

Buprenorfiinilla on joitakin erityispiirteitä, jotka vaikuttavat sen käyttöön. Se tarttuu hanakasti  $\mu$ -reseptoreihin ja irtaantuu niistä hitaasti. Tästä johtuen buprenorfiinin vaikutus alkaa hitaasti ja kestää pitkään; lihaksensisäisen injektion jälkeen huippuvaikutus ilmenee vasta noin tunnin kuluttua, mutta kliininen analgesia kestää 6-12 tuntia. Samasta syystä sen vaikutuksen kumoaminen antagonistilla on vaikeaa. (Lamont & Mathews 2007) Buprenorfiini eroaa muista opioideista merkittävästi siten, että sen annos-vastekäyrä on kellokäyrän muotoinen, ts. tietystä rajasta ylöspäin suuret annokset tuottavatkin heikomman analgesian (Spelts 2008). Osittaisagonistina buprenorfiini ei voi aikaansaada maksimaalista kliinistä vastetta, joten sitä käytetään lähinnä lievän tai kohtalaisen postoperatiivisen kivun hoidossa (Lamont & Mathews 2007).

Buprenorfiini metaboloituu nopeasti maksassa N-dealkylaation ja glukuronidaation kautta, jolloin tuloksena on norbuprenorfiinia ja buprenorfiini-3-glukuronidia. Näistä ensimmäisen merkitys on mitätön (Krotscheck ym. 2008).

### *Kliininen käyttö*

Buprenorfiinilla on sekä lihaksensisäisesti (Brodelt ym. 1997) että epiduraalisesti (Smith ym. 2001a) annettuna todettu olevan morfiinia vastaava analgeettinen vaikutus postoperatiivisen ortopedisen kivun hoidossa. Muissa tutkimuksissa todettiin buprenorfiinin ja karprofeenin tuottavan yhtä hyvän analgesian ovariohysterektomian jälkeen (Shih ym. 2008) ja suonensisäisesti annetun buprenorfiinin tarjoavan riittävän, joskaan ei yhtä hyvän kuin interpleuraalisesti annetulla bupivakaiinilla, analgesian interkostaalista torakotomia varten (Conzemius ym. 1994).

Kissoilla oraalinen transmukosaalinen antotapa vaikuttaa toimivan hyvin ja tuottavan vastaavanlaisen plasmapitoisuuden ja analgeettisen vaikutuksen kuin parenteraaliset antotavat (Lamont & Mathews 2007); koirilla aiheesta on julkaistu vasta yksi tutkimus, jonka mukaan tämä antotapa näyttää toimivan myös koiralla (Abbo ym. 2008). Markkinoilla on myös transdermaalinen buprenorfiinivalmiste (laastari), jonka käytöstä koirilla on julkaistu alustava tutkimus; sen mukaan laastari voisi olla käyttökelpoinen vaihtoehto kivunlievitykseen, mutta tarkempia tutkimuksia asiasta kaivataan vielä (Andaluz ym. 2009).



### *Haittavaikutukset*

Buprenorfiinin haittavaikutukset ovat erittäin vähäisiä; satunnaisesti on kuvattu hengityslamaa. (Plumb 2005)

Koska buprenorfiini on osittaisagonisti, se saattaa vaikuttaa negatiivisesti samanaikaisesti annetun täysagonistiopioidin tehoon. Tästä on saatu osittain ristiriitaisia tuloksia, mutta esimerkiksi vuonna 2006 julkaistu tutkimus, jossa todettiin esilääkityksenä annetun buprenorfiinin lisäävän sufentaniilin tarvetta ovariektomian aikana, puoltaa tätä. Siksi buprenorfiinin käyttöä tulisi välttää 6-8 tunnin ajan ennen täysagonistin antoa. (Goyenechea ym. 2006)

## **4.2 Butorfanoli**

### *Yleistä*

Butorfanoli tuotiin alun perin markkinoille koirien antitussiivina. Nykyään sitä käytetään yleisesti rauhoitteena (usein yhdistettynä sedatiiviin kuten  $\alpha_2$ -agonistiin), osana balansoitua anestesiaa ja analgeettina. Se on synteettinen  $\mu$ -antagonisti ja  $\kappa$ -agonisti. Butorfanolilla on ns. kattoefekti (ceiling effect) eli annoksen kasvattaminen tietyn rajan (noin 0,8-1 mg/kg sc) (Wagner 1999) yli ei enää paranna analgesiaa mutta toisaalta ei myöskään lisää haittavaikutuksia. (Hosgood 1990, Pibarot ym. 1997, Lamont & Mathews 2007)

### *Farmakokinetiikka ja -dynamiikka*

Puoliintumisaika on suhteellisen lyhyt, 1-3 tuntia (Hosgood 1990, Lamont & Mathews 2007) ja se metaboloituu laajamittaisesti maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi hydroksylaation, dealkylaation ja konjugaation kautta; vain alle 5 % erittyy muuttumattomana. Eritys tapahtuu pääosin glomerulusfiltraatiolla virtsaan, pieni osa (10-14 %) erittyy ulosteisiin. (Hosgood 1990)

Eräillä koiraroduilla (lähinnä collien sukuisilla) esiintyy mutaatiota MDR-1-geenissä (multi-drug resistance), joka koodaa muun muassa veri-aivoesteessä esiintyvää transmembraanista proteiinipumppua, P-glykoproteiinia. Aiemmin tämä geenivirhe on yhdistetty collieiden ivermektiiniherkkyyteen. Myös butorfanoli on eräs tämän proteiinin substraatti, ja mutatoituneen geenin suhteen homotsygooteilla koirilla esiintyy

butorfanolin annon yhteydessä (ao. artikkelin kirjoittajan julkaisemattoman tiedon mukaan) voimakkaampaa ja pidempikestoista keskushermoston depressiota kuin muilla koirilla; siksi suositellaankin, että tällaisiksi tiedetyille koirille käytetään vain puolet normaalista butorfanolin annoksesta. (Mealey 2006)

#### *Kliininen käyttö*

Analgeettiselta teholtaan butorfanoli on puhtaita agonisteja ja myös useita tulehduskipulääkkeitä huonompi (Mathews ym. 1996, Caulkett ym. 2003). Se toimii hyvin lievän viskeraalisen kivun hoidossa; sen sijaan sen teho yksinään on huono kohtalaisen tai vaikean kivun yhteydessä ja erityisesti, mikäli kivun alkuperä on ortopedinen (Mathews ym. 1996, Lamont & Mathews 2007). Butorfanolin epiduraalista antoa on tutkittu koirilla, mutta vaikutuksen lyhytkestoisuus rajoittaa sen käyttöä kliinisesti (Troncy ym. 1996).

Butorfanolia voi käyttää myös puhtaiden antagonistien aiheuttaman sedaation ja hengityslaman osittaiseen kumoamiseen. Koska butorfanoli on  $\kappa$ -agonisti, osa analgesiasta kuitenkin säilyy. (Dyson ym. 1990)

#### *Haittavaikutukset*

Haittavaikutukset ovat osittaisagonisteille tyypillisesti vähäisiä; lievää verenkiertoelimistön depressiota on havaittu (Hosgood 1990, Lamont & Mathews 2007).

## **5 SEKAVAIKUTTEISET OPIOIDIT**

### **5.1 Tramadoli**

#### *Yleistä*

Tramadoli on synteettinen kodeiinianalogi ja heikko  $\mu$ -agonisti. Tramadoli luokitellaan oikeastaan sekavaikutteiseksi opioidiksi, koska opioidivaikutuksen lisäksi se toimii myös noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton estäjänä ja jopa edistää serotoniinin vapautumista, minkä arvellaan lisäävän merkittävästi tramadolin analgeettista tehoa. (Mastrocinque & Fantoni 2003, Lamont & Mathews 2007, McMillan ym. 2008)

### *Farmakokinetiikka ja -dynamiikka*

Tramadolin farmakodynamiikkaa koirilla ei ole juuri tutkittu. Tramadoli esiintyy raseemisena seoksena, jossa on yhtä paljon (+)- ja (-)-enantiomeerejä. Ensimmäinen reagoi opioidi-, serotoniini- ja  $\alpha_2$ -adrenergisten reseptorien kanssa, kun taas jälkimmäinen ainoastaan  $\alpha_2$ -adrenergisten. Metaboliareittejä on useita ja suurin osa tramadolista metaboloituu. Ihmisellä tärkein aktiivinen metaboliitti on O-desmetyylitramadoli (M1), joka syntyy maksassa demetylaation kautta ja joka myös esiintyy raseemisena seoksena: (+)-M1 sitoutuu  $\mu$ -reseptoreihin 200 kertaa voimakkaammin kuin (+)-tramadoli ja on 2-4 kertaa tehokkaampi analgeetti kuin tämä tuottaen valtaosan analgeettisesta vaikutuksesta, (-)-M1 taas sitoutuu  $\alpha_2$ -adrenergisiin reseptoreihin. Demetylaatiota katalysoi isoentsyymi sytokromi P-450 2D6 eli CYP2D6, jonka suhteen ihmisillä esiintyy laajaa geneettistä polymorfismia. (KuKanich & Papich 2004) Koirilla katalysoivaa entsyymiä ei toistaiseksi tunneta (McMillan ym. 2008), mutta koiralta on eristetty kaikkiaan 26 metaboliittia (Wu ym. 2001), joista M1 ei koiralla ilmeisesti ole merkittävin (KuKanich & Papich 2004, Giorgi ym. 2008). Tutkimuksissa onkin saatu viitteitä siitä, että osalla koirista lääkkeen annon jälkeen veren M1-pitoisuus on häviävän pieni (McMillan ym. 2008, Giorgi ym. 2008) kun taas toisilla se on huomattavasti korkeampi (KuKanich & Papich 2004). Tämän vuoksi olisi tärkeää tutkia, vaikuttaako tämä osalla koirista heikentävästi tramadolín analgeettiseen tehoon (McMillan ym. 2008). Tramadolín eliminaatiopuoliintumisajan on todettu olevan huomattavasti lyhyempi kuin ihmisellä (esim. KuKanich & Papich 2004: 1,71 h suun kautta annostelun jälkeen, kun ihmisellä vastaava aika on 5,5 h), mikä johtaa siihen, että koira vaatii tiheämmän annosvälin riittävän analgeettisen vaikutuksen saavuttamiseksi (McMillan ym. 2008). Suurin osa tramadolista ja sen metaboliiteista erittyy munuaisten kautta (Wu ym. 2001).

### *Kliininen käyttö*

Ihmisillä tramadolia on käytetty kohtalaisen akuutin tai kroonisen kivun hoitoon, jolloin sen on todettu vastaavan teholtaan morfiinia; voimakkaan kivun hoidossa tramadolín teho ei ole yhtä hyvä. (KuKanich & Papich 2004, Lamont & Mathews 2007, McMillan ym. 2008)

Tramadolin käyttöä koirilla on toistaiseksi tutkittu niukasti. Vuonna 2003 julkaistussa tutkimuksessa tramadolin on todettu vastaavan analgeettiselta teholtaan morfiinia koiran ovariohysterektomian yhteydessä suonensisäisesti annettuna (Mastrocinque & Fantoni 2003), kun taas vuonna 2009 julkaistu tutkimus osoittaa sen analgeettisen tehon yksinään olevan merkittävästi morfiinia heikompi, mutta yhdessä parekoksibin tai pindololin kanssa morfiinin tasoa (Kongara ym. 2009). Kahdessa tutkimuksessa tramadolin on todettu toimivan hyvin ortopedisten operaatioiden yhteydessä (Guedes ym. 2004, Yazbek & Fantoni 2005).

Suun kautta kerran päivässä annettavat sustained release –tabletit eivät tutkimuksen mukaan sovellu koirille farmakokineettisten ominaisuuksiensa vuoksi (liian nopea eliminaatio) (Giorgi ym. 2008). Ihmisillä tramadolia on käytetty myös yhdistettynä morfiiniin, jolloin tuloksena on ollut erittäin tehokas analgesia, sekä epiduraalisesti (vastaa teholtaan morfiinia postoperatiivisen kivun hoidossa). Lisäksi tramadolilla on todettu olevan synergistisiä vaikutuksia mm. ketoprofeenin kanssa. (KuKanich & Papich 2004)

Tramadoli voi käytännössä olla hyvä vaihtoehto kotona annettavaa kipulääkitystä tarvitsevalle koiralle, jolle tulehduskipulääkkeet eivät sovi (esim. taipumus ruoansulatuskanavan verenvuotoihin, munuaisten vajaatoiminta).

#### *Haittavaikutukset*

Tutkituilla annoksilla haittavaikutusten on todettu olevan erittäin vähäisiä, lähinnä lievää sedaatiota annoksen kasvaessa ja satunnaista pahoinvointia (KuKanich & Papich 2004, Guedes ym. 2004, Yazbek & Fantoni 2005, McMillan ym. 2008), eikä sen ole terveillä koirilla todettu haittaavan munuaisten toimintaa juuri lainkaan normaalipituisen anestesian aikana (Kongara ym. 2009). Tramadolin on todettu vaikuttavan vain vähän maha-suolikanavan motiliteettiin sekä hengitys- ja verenkiertoelimistöön verrattuna perinteisiin opioideihin, ja se on muutenkin hyvin siedetty. Myös väärinkäytön riski on pienempi. (KuKanich ym. 2004, Lamont & Mathews 2007, McMillan ym. 2008) Tramadolin serotoniinin takaisinottoa estävän vaikutuksen vuoksi sitä ei tulisi käyttää koirilla, jotka saavat monoamiinioksidaasi-inhibiittoreita (MAOI) kuten selegiliiniä, tai potilailla, joilla on esiintynyt lähiaikoina

epileptistä aktiivisuutta tai jotka saavat kohtauskynnystä madaltavaa lääkitystä. (Plumb 2005, Lamont & Mathews 2007)

## **6 ANTAGONISTIT**

Antagonistit ovat lääkeaineita, joilla on suuri affiniteetti opioidireseptoreihin mutta jotka reseptoreihin sitoutumisestaan huolimatta eivät aktivoi niitä. Sen sijaan ne voivat syrjäyttää opioidiagonistit  $\mu$ - ja  $\kappa$ -reseptoreista ja näin kumota niiden vaikutuksen. Normaalioloissa potilaille, jotka eivät ole saaneet eksogeenisiä opioidiagonisteja, ei antagonistin annolla ole juurikaan kliinisiä vaikutuksia. Kliinisesti antagonisteja käytetään täysagonistien vaikutuksen kumoamiseksi esim. yliannostustapauksissa tai vakavien sivuvaikutusten (esim. merkittävä hengityslama) yhteydessä. Tällöin on huomattava, että samalla myös analgesia kumoutuu ja potilaan kivunlievityksestä on huolehdittava muulla tavalla. (Lamont & Mathews 2007)

### **6.1 Naloksoni**

#### *Yleistä*

Naloksoni (N-allyylinoroksimorfon) on puolisynteettinen morfiinin johdos (Kalso 2001). Se on puhdas  $\mu$ -reseptoriantagonisti ja kumoaa kaikki opioidiagonistien vaikutukset. Samalla valppaus, koordinaatio ja valitettavasti myös kivuntunto lisääntyvät. (Lamont & Mathews 2007)

#### *Farmakokinetiikka ja -dynamiikka*

Naloksonin vaikutus alkaa 1-2 minuutissa riippumatta siitä, annetaanko se suonen- vai lihaksensisäisesti. Se penetroituu nopeasti aivoihin ja myös poistuu sieltä nopeasti seerumikonsentraation laskiessa. (Copland ym. 1989) Naloksonin suurin haittapuoli lienee sen verrattain lyhyt vaikutusaika; eliminaatiopuoliintumisaika on vain noin 1-2 tuntia, mikä tarkoittaa, että annoksen voi joutua toistamaan useastikin pitkävaikutteisten opioidiagonistien kohdalla (keskimäärin 40-70 minuutin välein) (Copland ym. 1989, Dyson ym. 1990).

### *Kliininen käyttö*

Naloksonin oikeastaan ainoa käyttötarkoitus on agonistiopioidien vaikutuksen kumoaminen; tosin sen käyttöä esimerkiksi septisen, hypovoleemisen ja kardiogeenisen shokin hoidossa on tutkittu, mutta lisätutkimuksia kaivataan edelleen tästä aiheesta. (Plumb 2005, Lamont & Mathews 2007)

### *Haittavaikutukset*

Ihmisillä on kuvattu sivuvaikutuksina levottomuutta, hypertensiota, keuhkoödemaa, kammiovärinää ja äkkikuolemia annettaessa naloksonia anestesian jälkeen. Koirilla samassa tilanteessa on esiintynyt eksitaatiota ja levottomuutta sekä toisinaan arrytmioita, joten potilaita, joilla on korkea sympaattinen tonus tai sydänsairaus, on syytä tarkkailla huolellisesti naloksonia annettaessa. Uudelleen narkoosiin vaipumista on tavattu sekä ihmisillä että koirilla. (Copland ym. 1989)

## **6.2 Naltreksoni**

Naltreksoni on naloksonin tavoin puhdas  $\mu$ -reseptoriantagonisti ja toimii samalla tavoin. Sen vaikutus kestää noin kaksi kertaa pidempään, mistä voi olla etua kumottaessa pitkävaikutteisten agonistiopioidien vaikutusta. Naltreksonin käyttöä eläimillä on tutkittu vain vähän. (Lamont & Mathews 2007)

## **7 OPIOIDIEN VÄLISET INTERAKTIOT**

Täysagonistiopioideilla on keskenään yhdisteltynä useimmiten additiivinen vaikutus, joten niitä voi käyttää samanaikaisesti (esim. esilääkityksenä morfiini, peri- ja postoperatiivisesti fentanyl). Hiiritutkimuksissa on kuitenkin todettu, että osalla täysagonisteista vaikuttaisi olevan keskenään analgesian suhteen jopa selkeästi synergistinen vaikutus (mm. morfiini ja levometadoni). (Bolan ym. 2002)

Buprenorfiinin ja muiden opioidien yhteisvaikutukset eivät ole täysin selvillä. Koska buprenorfiini on korkean  $\mu$ -reseptoriaffiniteetin omaava osittaisagonisti, se saattaa vaikuttaa negatiivisesti samanaikaisesti annetun täysagonistiopioidin tehoon. Tästä on saatu osittain ristiriitaisia tuloksia, mutta esimerkiksi tutkimus, jossa todettiin

esilääkityksenä annetun buprenorfiinin lisäävän sufentaniilin tarvetta ovariektomian aikana, puoltaa tätä. Siksi buprenorfiinin käyttöä tulisi välttää 6-8 tunnin ajan ennen täysagonistin antoa. (Goyenechea ym. 2006) Samasta syystä sen vaikutuksen kumoaminen antagonisteilla on vaikeaa (Lamont & Mathews 2007).

Agonisti-antagonistina butorfanoli toimii kompetitiivisena  $\mu$ -antagonistina ja syrjäyttää täysagonistit reseptoreista, jolloin niiden vaikutus heikkenee. Toisaalta butorfanoli on  $\kappa$ -agonisti ja ylläpitää sitä kautta jonkinasteista analgesiaa. Butorfanolin anto yhtä aikaa täysagonistin kanssa siis heikentää sekä täysagonistin aikaansaamaa analgesiaa että sivuvaikutuksia mutta ei poista kivunlievitystä täysin. (Wagner 1999)

## **8 OPIOIDIEN KÄYTÖSTÄ ERITYISRYHMILLÄ**

### **8.1 Neonataalit ja pediatriset potilaat**

Koiralla neonataalikausi käsittää ensimmäiset 6 viikkoa elämästä ja pediatrinen kausi ensimmäiset 12 viikkoa. Vanhempiin eläimiin verrattuna näillä potilailla on useita lääkeaineille ”herkistäviä” fysiologisia tekijöitä, jotka voimistavat ja pidentävät lääkkeiden vaikutuksia. Tällaisia ovat esimerkiksi hypoalbuminemia, veri-aivoesteen suurempi läpäisevyys, ruumiin suurempi vesi- ja pienempi rasvapitoisuus, suhteellisen pienelle alueelle keskittynyt verenkierto, nopea aineenvaihdunta (ja sen myötä suuri hapenkulutus) sekä epäkypsä maksan ja munuaisten toiminta. (Lamont & Mathews 2007)

Koiranpennut tuntevat kipua siinä missä aikuiset koiratkin, joten kipulääkitystä on syytä käyttää aina tarvittaessa. Opioidit ovat erinomainen valinta pennun kipulääkkeeksi, koska niiden vaikutus on tarvittaessa helppo kumota. Vaikka antikolinergejä ei muuten rutiinisti käytetäkään opioidilääkityksen yhteydessä, pentujen tapauksessa opioidien aiheuttamaa bradykardiaa voi olla syytä hoitaa niillä, koska pennuilla sydämen minuuttitilavuus on riippuvaisempi riittävästä syketiheydestä kuin aikuisilla koirilla. Muutenkin sivuvaikutuksia tulee seurata huolellisesti. (Lamont & Mathews 2007)

## 8.2 Geriatriset potilaat

Geriatrisina potilaina pidetään koiria, jotka ovat saavuttaneet 75 % odotetusta eliniästään. Tällaisilla koirilla on usein sairauksia, jotka on otettava huomioon analgesian suunnittelussa. Vaikka tällaisia sairauksia ei olisikaan, ikä vaikuttaa useiden elinten toimintaan. Sidekudoksen osuus sydänlihaksessa lisääntyy, jolloin minuuttitilavuus vähenee ja komplianssi laskee. Kun nuoret eläimet lisäävät minuuttitilavuutta pääasiassa nostamalla syketiheyttä, geriatriset tekevät sen kasvattamalla iskutilavuutta siten, että loppudiasistolinen tilavuus kasvaa. Tämä johtaa siihen, että hyväkuntoisilla vanhuksilla iskutilavuus ja hapenkulutus pysyvät edelleen korkealla tasolla, mutta koirilla, joilla lihasmassa on iän myötä vähentynyt, cardiac index (minuuttitilavuus kehon pinta-alaa kohti suhteutettuna) pienenee samassa suhteessa kuin lihasmassan määrä. Myös rintakehän ja keuhkojen joustavuus vähenevät, toimivien alveolien määrä vähenee ja kaasujenvaihdon teho pienenee, jolloin hapen osapaine valtimoveressä pienenee. Aivojen koko pienenee, ja usein tarvittava opioidimäärä pienenee myös. Munuaiskuoren massa pienenee ja sen verenkierto heikentyy, mistä osittain johtuen munuaissuodattuma pienenee; samoin maksakudoksen määrä vähenee. Nämä seikat yhdessä pidentävät useiden sellaisten lääkkeiden puoliintumisaikoja, jotka käyttävät näitä eliminaatioreittejä. (Lamont & Mathews 2007)

Opioideja kannattaa käyttää erityisesti potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annoksia tulee tarvittaessa pienentää ja sivuvaikutuksia tarkkailla. Vanhat koirat eivät pysty kompensoimaan hidastunutta syketiheyttä samalla tavalla kuin terveet aikuiset, joten antikolinergien käyttö voi olla tarpeen. (Lamont & Mathews 2007)

## 8.3 Sektio

Opioidit läpäisevät nopeasti istukan ja voivat aiheuttaa vastasyntyneelle pennulle hengityslamaa ja yleistä depressiota. Sektion yhteydessä opioidi valitaan halutun vaikutuksen keston mukaan niin, että kirjallisuudessa useimmin käytetyt opioidit ovat fentanyl, meperidiini, oksimorfon ja hydromorfon (vaikutusajan pituuden mukaisessa järjestyksessä lueteltuna). Viime aikoina on alettu käyttää myös butorfanolia ja buprenorfiinia, jotka aiheuttavat vähemmän hengityslamaa. Opioidien pennuille aiheuttama hengityslama voidaan kumota antamalla niille suoraan



antagonistia, yleensä naloksonia; koska naloksonin vaikutusaika on lyhyempi kuin useimpien agonistien, annos voidaan joutua uusimaan. (Lamont & Mathews 2007)

Sektion jälkeiseen kivunlievitykseen soveltuu muun muassa morfiini, jota vastasyntyneiden on todettu sietävän hyvin, vaikka sitä annettaisiin emolle toistuvasti useiden päivien ajan. (Lamont & Mathews 2007)

## **9 LAINSÄÄDÄNTÖ**

Opioidien käyttöä, luovutusta ja määräämistä sekä niistä pidettävää kirjanpitoa on Suomessa säädelty tiukasti lainsäädännöllä. Kaikki tässä katsauksessa käsitellyt opioidit (lukuun ottamatta antagonistejä) luetaan joko huumausaineiksi tai PKV-lääkkeiksi (PKV = pääasiassa keskushermostoon vaikuttava). Liitteessä 4 on listattu tässä katsauksessa käsitellyt lääkeaineet sen mukaan, miten ne lainsäädännössä luokitellaan.

### *Säilytys ja kuljetus*

Huumausaineet on säilytettävä erillisessä, lukitussa paikassa, jonne sivullisten pääsy on estetty. Kuljettamisessa on noudatettava tarpeellista varovaisuutta. Kuljetukseen ja säilytykseen osallistuvien on huolehdittava, että huumausaineiden anastaminen ja muu laitton käyttö on estetty. Hävittäminen tapahtuu ongelmajätelaitoksissa. ([Huumausainelaki 373/2008 26-28 §](#)).

### *Käyttö*

Eläinlääkäri saa käyttää koiran lääkinnässä kaikkia tässä katsauksessa mainittuja lääkeaineita ([MMM:n asetus lääkkeiden käytöstä ja luovutuksesta eläinlääkinnässä 6/EEO/2008 liite 1, luku 2](#)); poikkeuksena Subutex.

### *Luovutus*

Eläinlääkäri ei saa luovuttaa huumausaineita sisältäviä lääkkeitä, ei siis myöskään esim. fentanylilaastareita ([Laki lääkelain muuttamisesta 700/2002 95a §](#)). PKV-lääkettä (poikkeuksena Subutex) eläinlääkäri saa luovuttaa eläimen omistajalle vain ensiapuluonteiseen hoitoon tarvittavan määrän silloin, kun hän on itse todennut lääkityksen tarpeellisuuden eikä lääkettä ei ole vaikeuksitta tai kohtuuajassa saatavissa

apteekista ilman, että eläimen asianmukainen hoito vaaraantuu ([MMM:n asetus lääkkeiden käytöstä ja luovutuksesta eläinlääkinnässä 6/EEO/2008 liite 2, luku 3, kohta 6](#)).

### *Määrääminen*

Eläinlääkäri saa määrätä huumausaineita (lääkeaineet, joiden kohdalla merkintä H) vain alkuperäisellä, vahvistetulla huumausainemääräyslomakkeella, joka jää apteekkiin säilytettäväksi 10 vuoden ajaksi. Tällaista reseptiä ei saa uusina puhelimitse. Huumausaineita ei saa määrätä telefaxilla. Vuoden 1961 huumausaineyleissopimuksen luetteloon IV ja psykotrooppisia aineita koskevan yleissopimuksen luetteloihin I-II kuuluvia aineita ei eläinlääkäri saa määrätä lainkaan, ei myöskään injektiona annettavaa huumausainetta.

PKV-lääkkeitä (lääkeaineet, joiden kohdalla merkintä Z tai P) eläinlääkäri saa määrätä tavallisella reseptillä (joskin osaa saa määrätä vain erillisellä säilytettävällä reseptillä; tällöin kyseinen ehto löytyy lääkkeen myyntiluvasta tai lääkeaine on varustettu etuliitteellä ZA tai PA). Säilytettävää reseptiä vaativia lääkkeitä ei saa määrätä telefaxilla. Jos kyseessä ei ole säilytettävää reseptiä vaativa PKV-lääke, saa eläinlääkäri määrätä lääkettä myös puhelimitse enintään pienimmän pakkauskoon. Tällaista reseptiä ei saa uusina puhelimitse. Injektiona annettavaa PKV-läkettä eläinlääkäri ei saa määrätä lainkaan, ei myöskään Subutex-valmistetta.

Huumausaineiden ja PKV-lääkkeiden määräämisessä on noudatettava erityistä varovaisuutta, eikä eläinlääkäri saa määrätä väärinkäyttöön soveltuvaa lääkettä ensi kertaa eläintä hoitaessaan, ellei totea välitöntä lääkitystarvetta. Ensiapuluonteisesti määrättävien määrien on oltava mahdollisimman pieniä ja reseptejä on syytä tarpeen mukaan iteroida. ([MMM:n asetus lääkkeiden ja lääkerehujen määräämisestä eläinlääkinnässä 7/EEO/2008](#)).

### *Kirjanpito*

Eläinlääkäri on pidettävä kirjaa eläimelle antamistaan ja annettavaksi määräämistään lääkkeistä siten kuin asianomainen ministeriö tarkemmin säättää ([Laki eläinten lääkitsemisestä 617/1997 20 §](#)). Lisäksi eläinlääkäri on pidettävä erikseen kirjaa vuoden 1961 huumausaineyleissopimuksen luetteloihin I-IV ja psykotrooppisia aineita

koskevan luetteloihin I-III kuuluvista aineista ja valmisteista. Kirjanpitoon on merkittävä huumausaineen tai valmisteen nimi, varastoon tullut tai varastosta otettu määrä ja päivämäärä, varaston määrä sekä selvitys käytetystä tai luovutetusta huumausaineesta ([Valtioneuvoston asetus huumausaineiden valvonnasta 548/2008 13 §](#)). Eläinlääkäriin on pidettävä kirjaa myös määräämistään huumausaineista, jolloin kirjanpidosta on ilmentävä ainakin huumausainereseptissä vaaditut tiedot, määräysajankohta, käsittelyn syy tai tehty diagnoosi ja tehtyt hoitotoimenpiteet ([MMM:n asetus eläinlääkärien lääkekirjanpidosta 8/EEO/2008 8 §](#)).

Vuoden 1961 huumausaineyleissopimuksen listoihin I, II ja IV sekä psykotrooppisia aineita koskevan yleissopimuksen listoihin I—III kuuluvien aineiden ja valmisteiden hävittämisestä laaditaan pöytäkirja, johon merkitään huumausaineen nimi, määrä ja eränumero. Pöytäkirjan allekirjoittavat kaksi henkilöä, joista toisen tulee olla vastuuhenkilö. Hävittämisestä on tehtävä merkintä huumausainekirjanpitoon ja pöytäkirja on liitettävä kirjanpitoaineistoon ([Valtioneuvoston asetus huumausaineiden valvonnasta 548/2008 7 §](#)).

## 10 POHDINTA

Opioidien käytöstä koirien kipulääkityksessä on periaatteessa melko runsaasti tietoa saatavilla. Ongelmana on tiedon luotettavuus ja käyttökelpoisuus. Jotkut tutkimuksista ovat hyvinkin vanhoja (mikä sinänsä ei välttämättä vähennä niiden luotettavuutta). Joissakin artikkeleissa tulokset olivat ristiriitaisia ja tutkimuksissa käytetyt tai niiden perusteella suositellut annokset saattoivat vaihdella rajusti; tällaisissa tapauksissa yritin löytää luotettavimman lähteen, yleensä useampia alkuperäistutkimuksia, joissa tutkimusasetelma on mahdollisimman pätevä ja joiden tulokset ovat keskenään samankaltaisia, tai tällaisten perusteella kootun kirjallisuuskatsauksen tai oppikirjan osan. Vaihtelua saattoi selittää se, että osassa tutkimuksista koeasetelma oli hieman huterä – otoskoko saattoi olla niinkin pieni kuin 5-6 koira (esim. Robinson ym. 1988, Kyles ym. 1996), kun toisissa kliinisissä tutkimuksissa taas oli mukana jopa satoja koiria (esim. Troncy ym. 2002). Jälkimmäisissä tapauksissa usein myös potilaiden ikä- ja rotuhaitari oli laaja eivätkä hoidettavat vammatkaan olleet aina täsmälleen samanlaisia, mitä pidän tulosten käytäntöön soveltamisen kannalta hyvänä asiana.

Osassa kokeista saatettiin käyttää ainoastaan yhden rotuisia, tietyn ikäisiä koekoiria (esim. Kyles ym. 1996), jolloin tulosta voi mielestäni soveltaa luotettavasti ainoastaan ko. koekoiria vastaavilla potilailla, eikä välttämättä edes niillä, jos kokeessa käytetyt koirat ovat sattuneet olemaan peräisin samasta pentueesta ja omaavat kaikki genomissaan vaikkapa jonkin tutkittavan lääkeaineen metaboliaan vaikuttavan tietyn alleelin – epätodennäköistä mutta periaatteessa mahdollista. Useissa tutkimuksissa koe-eläiminä oli sekä uros- että narttukoiria (esim. Robinson ym. 1988, Lucas ym. 2001), mutta varsinaisia sukupuolten välisiä eroja esimerkiksi lääkeaineiden metaboliassa ei ilmeisesti ole tutkittu (tosin niistä ei ko. tutkimuksissa myöskään erikseen raportoitu, mistä voinee päätellä, että sellaisia ei näissä tutkimuksissa havaittu). Koska näissä tutkimuksissa käytettävät koirat painottuivat melko pitkälti keskikokoisiin rotuihin ja yksilöihin, voisi olla myös aiheellista tutkia erikseen opioidien käyttöä jättikokoisilla ja kääpiörotuisilla koirilla. Joidenkin erityisryhmien kuten tiineiden ja imettävien koirien hoidosta opioideilla on varsin niukasti tietoa saatavilla, vaikka opioideja pidetään näillä ryhmillä turvallisimpana valintana kipulääkitykseksi (Mathews 2008); tällaisia tutkimuksia kaivattaisiin ehdottomasti lisää.

Oman vaikeutensa tutkimustulosten arviointiin tuo kivunarvioinnin hankaluus eläimillä. Useimmissa kokeissa varsinaista kontrolliryhmää, joka ei saanut kokeen aikana minkäänlaista kivunlievitystä, ei eettisistä syistä ollut, vaan kontrolliryhmälle annettiin tällöin jo yleisessä käytössä olevaa opioidi- tai muuta valmistetta (esim. morfiini, karprofeeni), johon tutkittavan lääkkeen tehoa ja muita ominaisuuksia verrattiin.

Kivun arviointiin on olemassa useita menetelmiä. Fysiologisten muutosten (mm. pulssi, hengitystiheys, verenpaine) mittaaminen on varsin yleinen tapa ja se toimii myös anestesian aikana, mutta ne eivät ole riittävän spesifisiä erottamaan kipua muista stressinaiheuttajista kuten vaikkapa pelosta. Lisäksi niiden käyttökelpoisuus vähenee merkittävästi kroonista kipua tutkittaessa. Pääasiassa kivun mittaaminen perustuukin käytöksen tarkkailuun, ts. normaalin käytöksen puuttumiseen tai epänormaalin käytöksen kehittymiseen. Tässäkin on omat ongelmansa: muutokset käyttäytymisessä voivat olla joko liian pieniä tai niiden kehittyminen voi viedä liian kauan, jotta niiden havaitseminen olisi mahdollista. Lisäksi vieraasta paikasta aiheutuva stressi voi peittää tehokkaasti kivun merkkejä. (Hellyer 2006) Kivun arviointiin tarkoitettuja asteikoita on useita erilaisia, mutta kaikille niille on yhteistä se, että niissä on mukana subjektiivinen

komponentti ja ne ovat siten alttiita virheille ja harhoille. Eri tulkitsijoilla voi olla hyvinkin erilaiset käsitykset esimerkiksi siitä, mikä lasketaan epänormaaliksi käytökseksi ja mikä taas mahtuu normaalivaihtelun piiriin. (Mathews 2003, Hellyer 2006, Grant 2006) On myös huomattava, että tutkittava lääkeaine itsessään voi muuttaa sekä fysiologisia parametrejä että eläimen käyttäytymistä mutta kontrolliryhmässä käytettävä ei; tämä koskee esimerkiksi sedaatiota ja/tai hengityslamaa aiheuttavan opioidin tutkimista, kun vertailuryhmässä käytetään analgeettina tulehduskipulääkettä, joka ei aiheuta kumpakaan.

Kaikkia tässä katsauksessa käsiteltyjä lääkeaineita ei ole Suomessa saatavilla ainakaan myyntiluvallisena tai niitä on markkinoilla ainoastaan sellaisissa muodoissa, joista ei koirien kipulääkityksessä ole hyötyä. Toisaalta osa sellaisista opioideista, joita Suomessa ei käytetä juuri lainkaan on tarkoituksella jätetty pois katsauksesta, vaikka niistä olisi tietoa löytynytkin. Suomessa on eläinlääkärien käytettävissä joka tapauksessa kohtuullisen laaja valikoima opioidilääkkeitä kaikista pääryhmistä, enkä keksi ainoatakaan sellaista indikaatiota, johon tässä katsauksessa esiteltyjä lääkkeitä ei voisi käyttää mutta jotakin harvinaisempaa opioidia voisi.

Joistakin opioideista tieto oli osittain sen verran puutteellista, että lopulta oli viitattava ihmisiä tai muita eläinlajeja koskevaan tutkimustietoon, joka ei välttämättä pidä koirilla paikkaansa; tämä tosin on aina mainittu kyseisessä yhteydessä.

## KIRJALLISUUSLUETTELO

Abbo LA, Ko JC, Maxwell LK, Galinsky RE, Moody DE, Johnson BM, Fang WB. Pharmacokinetics of buprenorphine following intravenous and oral transmucosal administration in dogs. *Vet Ther* 2008;2:83-93. (Abstract)

Adams HR. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 8. p. Iowa State University Press, 2001.

Allweiler S, Brodbelt DC, Borer K, Hammond RA, Alibhai HIK. The isoflurane-sparing and clinical effects of a constant rate infusion of remifentanyl in dogs. *Vet Anaest Analg* 2007;34:388-393.

Andaluz A, Moll X, Ventura R, Abellán R, Fresno L, Garcia F. Plasma buprenorphine concentrations after the application of a 70 µg/h transdermal patch in dogs. Preliminary report. *Vet Pharm Ther* 2009;32:503-505.

Attila M, Sandholm M (toim). *Lääkeaineet eläimissä – farmakokinetiikan perusteet*. 2. p. Gummerus Kirjapaino Oy, Jyväskylä, 1998.

Barnhart MD, Hubbell JAE, Muir WW, Sams RA, Bednarski RM. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs. *Am J Vet Res* 2000;61(1):24-28.

Bateman SW, Haldane S, Stephens JA. Comparison of the analgesic efficacy of hydromorphone and oxymorphone in dogs and cats: a randomized blinded study. *Vet Anaest Analg* 2008;35:341-347.

Blaze C, Pirie GG, Casey E, Pizzirani S. The effect of intravenous hydromorphone, butorphanol, morphine, and buprenorphine on pupil size and intraocular pressure in normal dogs. 10<sup>th</sup> World Congress of Veterinary Anaesthesia, Glasgow, UK, 31 August – 4 September 2009.

Bolan EA, Tallarida RJ, Pasternak GW. Synergy between  $\mu$  opioid ligands: evidence for functional interactions among  $\mu$  opioid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303(2):557-562.

Brodbelt DC, Taylor PM, Stanway GW. A comparison of preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia for arthrotomy in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 1997;20:284-289.

Bufalari A, Di Meo A, Nannarone S, Padua S, Adami C. Fentanyl or sufentanil continuous infusion during isoflurane anaesthesia in dogs: clinical experiences. *Vet Res Commun* 2007;31(Suppl.1):277-280.

Carroll GL. Pain management in the orthopedic patient (VET-301). Western Veterinary Conference 2004.

Caulkett N, Read M, Fowler D, Waldner C. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *Can Vet J* 2003;44:565-570.

Conzemius MG, Brockman DJ, King LG, Perkowski SZ. Analgesia in dogs after intercostal thoracotomy: a clinical trial comparing intravenous buprenorphine and interpleural bupivacaine. *Vet Surg* 1994;23:291-298.

Copland VS, Haskins SC, Patz J. Naloxone reversal of oxymorphone effects in dogs. *Am J Vet Res* 1989;50(11):1854-1858.

Copland VS, Haskins SC, Patz JD. Oxymorphone: cardiovascular, pulmonary, and behavioral effects in dogs. *Am J Vet Res*, 1987;48(11):1626-1630.

da Cunha AF, Carter JE, Grafinger M, Montgomery H, Marks SL, Posner LP, Burns P. Intrathecal morphine overdose in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2007;230(11):1665-1668.

Day TK, Pepper WT, Tobias TA, Flynn MF, Clarke KM. Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. *Vet Surg* 1995;24:522-530.

Dohoo SE, Tasker RAR. Pharmacokinetics of oral morphine sulphate in dogs: a comparison of sustained release and conventional formulations. *Can J Vet Res* 1997;61:251-255.

Dohoo S, Tasker RA, Donald A. Pharmacokinetics of parenteral and oral sustained-release morphine sulphate in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 1994;17(6):426-433.

Dyson DH, Doherty T, Anderson GI, McDonell WN. Reversal of oxymorphone sedation by naloxone, nalmefene, and butorphanol. *Vet Surg* 1990;19(5):398-403.

Egger CM, Glerum L, Haag KM, Rohrbach BW. Efficacy and cost-effectiveness of transdermal fentanyl patches for the relief of post-operative pain in dogs after anterior cruciate ligament and pelvic limb repair. *Vet Anaest Analg* 2007;34:200-208.

EMA. Committee for veterinary medicinal products. Levomethadone. Summary report. EMA/MRL/583/99-FINAL April 1999.

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/058399en.pdf>, haettu 26.7.2009.

Giorgi M, Saccomanni G, Lebkowska-Wieruszewska B, Kowalski C. Pharmacokinetic evaluation of tramadol and its major metabolites after single oral sustained tablet administration in the dog: a pilot study. *J Vet* 2008 (article in press).

Goyenechea Jaramillo LA, Murrell JC, Hellebrekers LJ. Investigation of the interaction between buprenorphine and sufentanil during anaesthesia for ovariectomy in dogs. *Vet Anaest Analg* 2006;33:399-407.

Grant D. Pain management in small animals. 1. p. Elsevier Health Sciences, China 2006.

Grint NJ. Constant rate infusions (CRIS) in pain management. BSAVA Congress 2008.



Guedes AGP, Natalini CC, Rude EP, Faria RX. Comparison of tramadol and morphine for pre-medication of dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. ACVA 29<sup>th</sup> Annual Meeting, Phoenix, Arizona, 19-25 October 2004.

Guedes AGP, Papich MG, Rude EP, Rider MA. Pharmacokinetics and physiological effects of intravenous hydromorphone in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 2008;31:334-343.

Guedes APG, Papich MG, Rude EP, Rider MA. Pharmacokinetics and physiological effects of two intravenous infusion rates of morphine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 2007;30:224-233.

Guedes AGP, Rudé EP, Rider MA. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. *Vet Anaest Analg* 2006;33:28-35.

Harrison LM., Kastin AJ., Zadina JE. Opiate tolerance and dependence: Receptors, G-proteins, and antiopiates. *Peptides* 1998;19:1603-1630.

Hendrix PK, Hansen B. Acute pain management. Teoksessa: Kirk's current veterinary therapy XIII – Small animal practice, 9. painos. Bonagura J (toim). W.B. Saunders, Philadelphia, PA, USA: 57-61.

Hellyer PW. Management of acute and surgical pain. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1997;12(2):106-114.

Hellyer PW. Pain assessment and multimodal analgesic therapy in dogs and cats. *ABVP Symposium* 2006.

Hendrix PK, Raffe MR, Robinson EP, Felice LJ, Randall DA. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209(3):598-607.

Hofmeister EH, Egger CM. Transdermal fentanyl patches in small animals. J Am Anim Hosp Assoc 2004;40:468-478.

Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. J Pharmacol Exp Ther 1997;281(1):226-232.

Hosgood G. Pharmacologic features of butorphanol in dogs and cats. J Am Vet Med Assoc 1990;196(1):135-136.

Huumausainelaki 373/2008 26-28 §. <http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2008/20080373>, haettu 13.9.2009.

Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. Clin J Pain 2002;18(Suppl):S3-S13.

Janecka A, Fichna J, Janecki T. Opioid receptors and their ligands. Curr Top Med Chem 2004;4:1-17.

Kalso E. Euforisoivat analgeetit. Teoksessa: Koulu M, Tuomisto J (toim.) Farmakologia ja toksikologia. 6. p. Medicina Oy 2001: 343-358.

Kieffer, BL. Opioids: First lesson from knockout mice. Trends Pharmacol Sci 1999;20:19-26.

Kona-Boun J-J, Cuvellez S, Troncy E. Evaluation of epidural administration of morphine or morphine and bupivacaine for postoperative analgesia after premedication with an opioid analgesic and orthopedic surgery in dogs. J Am Vet Med Assoc 2006;229(7):1103-1112.

Kona-Boun J-J, Pibarot P, Quesnel A. Myoclonus and urinary retention following subarachnoid morphine injection in a dog. Vet Anaest Analg 2003;30:257-264.

Kongara K, Chambers P, Johnson CB. Glomerular filtration rate after tramadol, parecoxib and pindolol following anaesthesia and analgesia in comparison with morphine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2009;36:86-94.

Krotscheck U, Boothe DM, Little AA. Pharmacokinetics of buprenorphine following intravenous administration in dogs. *Am J Vet Res* 2008;69(6):722-727.

KuKanich B, Borum SL. The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. *Vet Anaesth Analg* 2008;35:242-248.

KuKanich B, Hogan BK, Krugner-Higby LA, Smith LJ. Pharmacokinetics of hydromorphone hydrochloride in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg* 2008;35:256-264.

KuKanich B, Lascelles BDX, Papich MG. Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 2005;28:371-376.

KuKanich B, Papich MG. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 27, 239–246.

Kyles AE, Papich M, Hardie EM. Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs. *Am J Vet Res* 1996;57(5):715-719.

Laki eläinten lääkitsemisestä 617/1997 20 §.

<http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/1997/19970617>, haettu 13.9.2009.

Laki lääkelain muuttamisesta 700/2002 95a §.

<http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2002/20020700>, haettu 13.9.2009.

Lamont LA, Mathews KA. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants. Teoksessa: Tranquilli JW, Thurmon JC, Grimm KA (toim.). *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4. p. Blackwell Publishing 2007: 241-264.

Lascelles BDX, McFarland JM, Swann H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther* 2005;3:237-251.

Leibetseder EN, Mosing M, Jones RS. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. *Vet Anaest Analg* 2006;33:128-136.

Lucas AN, Firth AM, Anderson GA, Vine JH, Edwards GA. Comparison of the effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001;218(6):884-891.

Maiente AA, Teixeira Neto FJ, Beier SL, Corrante JE, Pedroso CEBP. Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 2008;32:317-328.

Mastrocinque S, Fantoni DT. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2003;30:220-228.

Mathews KA. Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000;30(4):729-755.

Mathews KA. Pain management for the pregnant, lactating, and neonatal to pediatric cat and dog. *Vet Clin Small Anim* 2008;38:1291-1308.

Mathews KA, Paley DM, Foster RA, Valliant AE, Young SS. A comparison of ketolorac with flunixin, butorphanol, and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs. *Can J Vet* 1996;37:557-567.

McMillan CJ, Livingston A, Clark CR, Dowling PM, Taylor SM, Duke T, Terlinden R. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. *Can J Vet Res* 2008 Jul;72(4):325-331.

Mealey KL. Adverse drug reactions in herding-breed dogs: the role of P-glycoprotein. *Comp Cont Educ Pract Vet* 2006;28:23-33.

Miemois J (käännös: Wikman L). Koiran käärmeenpurema. *Suomen Eläinlääkärilehti* 2008;114(4):218-220.

MMM:n asetus eläinlääkärien lääkekirjanpidosta 8/EEO/2008 8 §. [http://wwwb.mmm.fi/el/laki/b/8\\_EEO\\_2008\\_FI.pdf](http://wwwb.mmm.fi/el/laki/b/8_EEO_2008_FI.pdf), haettu 13.9.2009.

MMM:n asetus lääkkeiden ja lääkerehujen määräämisestä eläinlääkinnässä 7/EEO/2008. [http://wwwb.mmm.fi/el/laki/b/7\\_EEO\\_2008\\_FI.pdf](http://wwwb.mmm.fi/el/laki/b/7_EEO_2008_FI.pdf), haettu 13.9.2009.

MMM:n asetus lääkkeiden käytöstä ja luovutuksesta eläinlääkinnässä 6/EEO/2008 liite 1, luku 2. [http://wwwb.mmm.fi/el/laki/b/6\\_EEO\\_2008\\_FI.pdf](http://wwwb.mmm.fi/el/laki/b/6_EEO_2008_FI.pdf), haettu 13.9.2009.

MMM:n asetus lääkkeiden käytöstä ja luovutuksesta eläinlääkinnässä 6/EEO/2008 liite 2, luku 3, kohta 6. [http://wwwb.mmm.fi/el/laki/b/6\\_EEO\\_2008\\_FI.pdf](http://wwwb.mmm.fi/el/laki/b/6_EEO_2008_FI.pdf), haettu 13.0.2009.

Monteiro ER, Figueroa CDN, Choma JC, Campagnol D, Bettini CM. Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiological values in dogs. *Vet Anaest Analg* 2008;35:519-527.

Moran TD, Abdulla FA, Smith PA. Cellular neurophysiological actions of nociceptin/orphanin FQ. *Peptides* 2000;21:969-976.

Murrell JC, Wesselink van Notten R, Hellebrekers LJ. Clinical investigation of remifentanyl and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. *Vet Rec* 2005;156:804-808.

Novello L, Corletto F, Rabozzi R, Platt SR. Sparing effect of a low dose of intrathecal morphine on fentanyl requirements during spinal surgery: a preliminary clinical investigation in dogs. *Vet Surg* 2008;37:153-160.

Pacharinsak C, Greene SA, Keegan RD, Kalivas PW. Postoperative analgesia in dogs receiving epidural morphine plus medetomidine. *J Vet Pharmacol Therap* 2003;26:71-77.

Palminteri A. Oxymorphone, an effective analgesic in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1963;143(2):160-163.

Papich MG. Principles of analgesic drug therapy. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1997;12(2):80-93.

Pascoe P. Local and regional anesthesia and analgesia. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1997;12(2):94-105.

Pascoe PJ. Opioid analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2000;30(4):917-932.

Pettifer G, Dyson D. Hydromorphone: a cost-effective alternative to the use of oxymorphone. *Can Vet J* 2000;41(2):135-137.

Pibarot P, Dupuis J, Grisneaux E, Cuvellez S, Planté J, Beauregard G, Bonneau NH, Bouffard J, Blais D. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;211(4):438-444.

Plumb DC. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 5. p. Blackwell Publishing 2005.

Polis I, Moens Y, Gasthuys F, Hoeben D, Tshamala M. Anti-nociceptive and sedative effects of sufentanil long-acting during and after sevoflurane anaesthesia in dogs. *J Vet Med A* 2004;51:242-248.

Popilskis S, Kohn D, Sanchez JA, Gorman P. Epidural vs. intramuscular oxymorphone analgesia after thoracotomy in dogs. *Vet Surg* 1991;20(6):462-467.

Robinson EP, Faggella AM, Henry DP, Russell WH. Comparison of histamine release induced by morphine and oxymorphone administration in dogs. *Am J Vet Res* 1988;49(10):1699-1701.

Robinson TM, Kruse-Elliott KT, Markel MD, Pluhar GE, Massa K, Bjorling DE. A comparison of transdermal fentanyl versus epidural morphine for analgesia in dogs undergoing major orthopedic surgery. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35:95-100.

Sammarco JL, Conzemius MG, Perkowski SZ, Weinstein MJ, Gregor TP, Smith GK. Postoperative analgesia for stifle surgery: a comparison of intra-articular bupivacaine, morphine, or saline. *Vet Surg* 1996;25:59-69.

Schmiedt CW, Bjorling DE. Accidental prehension and suspected transmucosal or oral absorption of fentanyl from a transdermal patch in a dog. *Vet Anaest Analg* 2007;34:70-73.

Shih AC, Robertson S, Isaza N, Pablo L, Davies W. Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Vet Anaest Analg* 2008;35:69-79.

Sibanda S, Lynne Hughes JM, Pawson PE, Kelly G, Bellenger CR. The effects of preoperative extradural bupivacaine and morphine on the stress response in dogs undergoing femoro-tibial joint surgery. *Vet Anaest Analg* 2006;33:246-257.

Slingsby LS, Murison PJ, Goossens L, Engelen M, Waterman-Pearson AE. A comparison between pre-operative carprofen and a long-acting sufentanil formulation for analgesia after ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaest Analg* 2006;33(5):313-327.

Smith AP, Lee NM. Opioid receptor interactions: Local and nonlocal, symmetric and asymmetric, physical and functional. *Life Sci* 2003;73:1873-1893.

Smith LJ, Yu JK-A. A comparison of epidural buprenorphine with epidural morphine for postoperative analgesia following stifle surgery in dogs. *Vet Anaest Analg* 2001;28(2):87-96.

Smith LJ, Yu JK-A, Bjorling DE, Waller K. Effects of hydromorphone or oxymorphone, with or without acepromazine, on preanesthetic sedation, physiological values, and histamine release in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001;218(7):1101-1105.

Spelts K. Pain management in dogs and cats. The 80<sup>th</sup> Annual Western Veterinary Conference Notes, Las Vegas, USA, 2008.

Stanley TH, Liu W-S, Webster LR, Johansen RK. Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. *Canad Anaesth Soc J* 1980;27(1):52-57.

Stiles J, Honda CN, Krohne SG, Kazacos EA. Effect of topical administration of 1 % morphine sulfate solution on signs of pain and corneal wound healing in dogs. *Am J Vet Res* 2003;64(7):813-818.

Tadashi S, Nishimura R, Kanazawa H, Igarashi E, Nagata Y, Mochizuki M, Sasaki N. Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2006;33:266-273.

Teixeira Neto FJ, Garofalo NA, Pignaton PW, Vicente F, Alvaides RK. Cardiopulmonary changes and circulating catecholamine and vasopressin concentrations in response to a high dose of methadone in conscious dogs. 10<sup>th</sup> World Congress of Veterinary Anaesthesia, Glasgow, UK, 31 August – 4 September 2009.

Torske KE, Dyson DH. Epidural analgesia and anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000;30(4):859-874.

Tranquilli WJ, Grimm KA, Lamont LA. Initial pain management of the trauma patient. *Teoksessa: Pain management for the small animal practitioner.* 2. p. Teton NewMedia 2004.

Troncy E, Cuvelliez S, Blais D. Evaluation of analgesia and cardiorespiratory effects of epidurally administered butorphanol in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 1996;57(10):1478-1482.



Troncy E, Junot S, Keroack S, Sammut V, Pibarot P, Genevois J-P, Cuvellicz S. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). J Am Vet Med Assoc 2002;221(5):666-672.

Valtioneuvoston asetus huumausaineiden valvonnasta 548/2008 7 §.  
<http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2008/20080548>, haettu 13.9.2009.

Valtioneuvoston asetus huumausaineiden valvonnasta 548/2008 13 §.  
<http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2008/20080548>, haettu 13.9.2009.

Valverde A, Cantwell S, Hernández J, Brotherson C. Effects of acepromazine in the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. Vet Anaest Analg 2004;31(1):40-45.

Vesal N, Cribb PH, Frketic M. Postoperative analgesic and cardiopulmonary effects in dogs of oxymorphone administered epidurally and intramuscularly, and medetomidine administered epidurally: a comparative clinical study. Vet Surg 1996;25:361-369.

Wagner AE. Is butorphanol analgesic in dogs and cats? Vet Med 1999;94(4):346-350.

Wu WN, McKown LA, Gauthier AD, Jones WJ, Raffa RB. Metabolism of the analgetic drug, tramadol hydrochloride, in rat and dog. Xenobiotica 2001;31(7):423-441.

Yazbek KVB, Fantoni DT. Evaluation of tramadol, an “atypic” opioid analgesic in the control of immediate postoperative pain in dogs submitted to orthopedic surgical procedures. Braz J Vet Res Anim Sci 2005;42(4):250-258.

## LIITE I – Opioidien reseptorivaikutukset

Opioidien vaikutukset eri opioidireseptoreihin.

Muokattu lähteistä Koulu, Tuomisto (toim.): Farmakologia ja toksikologia. 6. p. s. 345 ja Pascoe PJ. Opioid analgesics. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2000;30(4):917-932.

| Opioidi        | Myy | Kappa | Delta |
|----------------|-----|-------|-------|
| Morfiini       | +++ | +     | ++    |
| Kodeiini       | +   | +     | +     |
| Metadoni       | +++ | ++    | +     |
| Oksimorfoni    | +++ | ?     | +     |
| Hydromorfoni   | +++ | ?     | ?     |
| Fentanyyli     | +++ | +     | 0     |
| Sufentaniili   | +++ | +     | 0     |
| Remifentaniili | +++ | +     | 0     |
| Buprenorfiini  | ++  | 0     | 0     |
| Butorfanoli    | -   | ++    | 0     |
| Naloksoni      | -   | ++    | ++    |
| Naltreksoni    | -   | ++    | ++    |

Osittaisagonisteilla (buprenorfiini) ei saavuteta täysagonisteilla saavutettavaa maksimaalista vaikutusta.

## LIITE II – Annokset, antoreitit ja saatavuus

| Opioidi                  | Annos   | Antoväli | Saatavuus Suomessa (syksy 2009)  |
|--------------------------|---|----------|--|
| Morfiini                 | Akuutin kivun hoitoon 0,5-2 mg/kg im, sc<br>tai 0,05-0,2 mg/kg hitaasti iv (Hendrix & Hansen 2000)<br>1,5-3 mg/kg hitaasti vapautuvaa valmistetta po<br>(ei suositella) (KuKanich ym. 2004)<br>Epiduraalisesti 0,1-0,3 mg/kg (Mathews 2000)     | q 3-4 h  | Morphin inj. 2 mg/ml ja 20 mg/ml (Leiras Finland)<br>Depolan depottabl. 10, 30, 60 ja 100 mg (Nordic Drugs)<br>Dolcontin depottabl. 10, 30, 60, 100 ja 200 mg (Mundipharma)<br>Dolcontin Unotard depotkaps. 30 ja 120 mg (Mundipharma)<br>Dolcontin depotrakeet oraalisusp. varten 30 mg (Mundipharma) |
| Kodeiini                 | Lievän/kohtalaisen akuutin kivun hoitoon 0,5-2 mg/kg po (Mathews 2000)  | q 6-12 h | Puhdasta kodeiinivalmistetta ei markkinoilla   |
| Oksikodoni               | Analgesiaan 0,1-0,3 mg/kg po (Mathews 2008)   | q 6-8 h  | 10 mg/ml injektioneste (useita valmisteita)<br>5, 10, 20, 40 ja 80 mg depottabletti (useita valmisteita)<br>Oxynorm kapseli 5,10 ja 20 mg (Mundipharma)<br>Oxynorm oraaliuio 1 ja 10 mg/ml (Mundipharma)   |
| Metadoni<br>(raseeminen) | Perioperatiivisesti 0,1-0,5 mg/kg im, sc (Pascoe 2000)<br>Epiduraalisesti 0,3 mg/kg ad 0,2 ml/kg fys. NaCl (Leibetseder ym. 2006)   | q 4-6 h  | Dolmed tabletti 5 mg (Leiras Finland)  |
| Levometadoni             | 0,2 mg/kg (0,05-1 mg/kg) im, sc (Pharmaca Fennica Veterinaria 2009)   | q 2-6 h  | L-Polamivet vet inj. 2,5 mg/ml (sis. myös feniipiramidia)  |
| Oksimorfon               | Akuutin kivun hoitoon 0,1-0,2 mg/kg im, iv (Hendrix & Hansen 2000)<br>(sydänsairaila annos puolitetaan) (Hansen 2003a)<br>Epiduraalisesti 0,05-0,1 mg/kg (Torske & Dyson 2000)  | q 1-3 h  | Ei markkinoilla  |
| Hydromorfon              | 0,05-0,2 mg/kg im, iv, sc (Hansen 2003b)<br>0,03 mg/kg/h jatkuvana infuusiona (alusaa voi antaa<br>latausannoksen 0,02 mg/kg) (KuKanich ym. 2008)<br>Epiduraalisesti 0,03-0,1 mg/kg (Pettifer 2000)   | q 2-4 h  | Palladon kapseli 1,3 ja 2,6 mg (Mundipharma)<br>Palladon depotkapseli 4, 8, 16 ja 24 mg (Mundipharma)  |
| Fentanyyli<br>-injektio  | Perioperatiivisesti aloitusannos 5 ug/kg iv, minkä<br>jälkeen jatkuva infuusio 3-6 ug/kg/h iv (Pascoe 2000)<br>Akuutin kivun hoitoon aloitusannos 0,004-0,010 mg/kg iv,<br>minkä jälkeen jatkuva infuusio 0,001-0,004 mg/kg/h iv (Mathews 2000) |          | 50 ug/ml injektioneste (useita valmisteita)  |
| -laastari                | Transdermaalisesti 4 ug/kg/h tai seuraavan<br>taulukon mukaan: (Hofmeister ym. 2004, Plumb 2005)<br>< 5 kg --> 25 ug/h<br>5-10 kg --> 25 ug/h<br>10-20 kg --> 50 ug/h<br>20-30 kg --> 75 ug/h<br>> 30 kg --> 100 ug/h                           | q 72 h   | 12, 25, 50, 75 ja 100 ug/h depotlaastari (useita valmisteita)  |
| Sufentaniili             | Esilääkityksenä 3 ug/kg iv tai anestesian induktioon 3 ug/kg iv<br>diatsepaamin tai midatsolaamin kanssa (0,2-0,5 mg/kg) (Plumb 2005)<br>0,5 ug/kg/h jatkuvana infuusiona (Bufalari ym. 2007)   |          | Sufenta inj. 5 ug/ml (Janssen-Cilag)<br>Sufenta Forte inj. 50 ug/ml (Janssen-Cilag)<br>Sufentaniil-Hamelin inj. 5 ug/ml ja 50 ug/ml (Hamelin Pharmaceuticals)  |
| Remifentaniili           | Aloitusannos 0,004-0,01 mg/kg iv, minkä jälkeen<br>0,004-0,06 mg/kg/h jatkuvana infuusiona (Lamont & Mathews 2007)  |          | Ultima injektio/infuusiokuiva-aine konsentraattia varten 1, 2 ja 5 mg<br>(GlaxoSmith Kline)  |

| Opioidi       | Annos   | Antoväli           | Saatavuus Suomessa (syksy 2009)   |
|---------------|---|--------------------|---|
| Tramadoli     | Analgesiaan 1-4 mg/kg po (Plumb 2005)<br>Krooniseen syöpäkipuun 1-4 mg/kg po (Plumb 2005)   | q 8-12 h<br>q 6 h  | 50 mg/ml injektioneste (useita valmisteita)<br>50, 100, 150 ja 200 mg (depot)kapseli/tabletti (useita valmisteita)<br>Tramal peräpuikko 100 mg ja tipat, liuos 100 mg/ml (Orion Pharma) |
| Buprenorfiini | Analgesiaan 0,005-0,02 mg/kg iv/im/sc (Hendrix & Hansen 2000)<br>Epiduraalisesti 0,4 ug/kg ad 0,2 ml/kg fys. NaCl (Smith & Yu 2001)   | q 6-12 h           | Temgesic injektioneste 0,3 mg/ml (Schering-Plough)<br>Temgesic resoritabletti 0,2 ja 0,4 mg (Schering-Plough)<br>Norspan depotlaastari 5, 10 ja 20 ug/h (Mundipharma)                   |
| Butorfanoli   | Analgesiaan 0,1-1 mg/kg iv/im/sc (Hendrix & Hansen 2000)<br>Analgesiaan 0,5-1 mg/kg po (Plumb 2005)<br>Täysagonistien vaikutuksen kumoamiseen 0,4 mg/kg iv (Dyson ym. 1990) | q 1-3 h<br>q 6-8 h | Butador vet injektioneste 10 mg/ml (Vetcare)<br>Butordol injektioneste 10 mg/ml (Intervet)  |
| Naloksoni     | Opioidivaikutuksen kumoamiseen 0,01 mg/kg iv tai 0,04 mg/kg im (Copland ym. 1989)   | q 40-70 min        | Naloxon B. Braun injektioneste 0,4 mg/ml (B. Braun)   |
| Naltreksoni   | Opioidivaikutuksen kumoamiseen 0,0025-0,003 mg/kg iv (?) (Lamont & Mathews 2007)  | q 1-2 h            | Naltrexone Vitaflo tabletti 50 mg (Botniapharma)  |

### **LIITE III – Fentanyylilaastarin käyttö**

1. Laastari asetetaan dorsaalisen tai lateraalisen thoraxin alueelle. Karvat ajetaan hieman laastarin pinta-alaa suuremmalta alueelta varovasti ihoa vahingoittamatta; iho puhdistetaan tarvittaessa pelkällä vedellä (tai rasvainen iho alkoholilla) ja annetaan kuivua hyvin.
2. Laastari lämmitetään ruumiinlämpöön painamalla pakkausta esim. käsien välissä ennen kiinnittämistä, jotta liimapinta aktivoituisi. Laastari asetetaan paikalleen painamalla sitä minuutin ajan ihoa vasten, minkä jälkeen se suojataan kevyellä siteellä. Laastaria ei tulisi altistaa lämmölle, ja jos koira on hyperterminen, sitä tulisi seurata tarkasti yliannostuksen varalta.
3. Jos laastari irtoaa osittain, se on korvattava uudella. Laastaria pidetään paikallaan 72 h. Uusi laastari asetetaan tarvittaessa eri paikkaan, jotta iho ei ärsyntyisi.
4. Käytetty laastari hävitetään taittamalla liimapinnat vastakkain, laittamalla se takaisin suojapussiin tai esim. Minigrip-pussiin ja laittamalla pussi sekajätteeseen tai toimittamalla se apteekkiin hävitettäväksi. Kädet tulee pestä pelkällä vedellä laastarin kiinnittämisen ja irrottamisen jälkeen.

Muiden eläinten ja lasten pääsy käsiksi laastariin on estettävä, koska se voi nieltynä aiheuttaa vakavan myrkytyksen. Jos eläin nielee laastarin, sitä on tarkkailtava huolellisesti. Jos kliinisiä opioidi yliannostuksen oireita ilmenee, ne voidaan kumota  $\mu$ -antagonistilla kuten naloksonilla tai naltreksonilla; annos voidaan joutua toistamaan useasti.

## **LIITE IV – Lääkeaineiden luokittelu lainsäädännössä**

### **Vuoden 1961 huumausaineyleissopimuksen listoihin I-IV kuuluvat aineet:**

- lista I: Fentanyyli, hydrokodoni, hydromorfon, metadoni, morfiini, oksikodoni, oksimorfon, remifentaniili, sufentaniili
- lista II: Kodeiini
- lista III: Kodeiini sekoitettuna muuhun vaikuttavaan aineeseen, kun kodeiinin pitoisuus on alle 100 mg / annostusyksikkö ja pitoisuus enintään 2,5 %

### **Psykotrooppisia aineita koskevan vuoden 1971 yleissopimuksen listoihin I-IV kuuluvat aineet:**

- lista III: buprenorfiini

([Valtioneuvoston asetus huumausaineina pidettävistä aineista, valmisteista ja kasveista 543/2008](#))

### **PKV-lääkevalmisteet:**

Kodeiini ja kodeiinifosfaatti (myös ilman reseptiä saatavia valmisteita), buprenorfiini, butorfanoli, tramadoli ([Lääkelaitoksen päätös nro 15/01/2003](#)). Seuraavia valmisteita saa toimittaa vain erillisellä, säilytettävällä, alkuperäisellä lääkemääräyksellä, joka jää apteekkiin säilytettäväksi 10 vuoden ajaksi: Codesan Comp, Temgesic, kaikki tramadolivalmisteet. Seuraavaa valmistetta ei eläinlääkäri saa käyttää eikä määrätä: Subutex.

### **Varsinaiset huumausaineet (H):**

Fentanyyli, hydromorfon, kodeiini ja kodeiinifosfaatti (myös ilman reseptiä saatavia valmisteita), metadoni, morfiini, oksikodoni, remifentaniili, sufentaniili.

([Lääkelaitoksen päätös nro 15/01/2003](#))

### **Saa toimittaa ainoastaan lääkemääräyksellä:**

Naloksoni, naltreksoni ([Lääkelaitoksen päätös nro 15/01/2003](#))